



Joana Sofia Gomes Leitão

Licenciatura em Bioengenharia- Ramo Biomédica

Estudo da Evolução da Concentração de Ferro na Doença de Parkinson

Preparação para Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Biomédica

Orientadora: Dra. Rita Nunes, Investigadora Auxiliar, Faculdade de Ciências
da Universidade de Lisboa

Co-orientadora: Dra. Sofia Reimão, Médica, Assistente Hospitalar do Centro
Hospitalar Lisboa Norte - Hospital de Santa Maria e Assistente Convidada de
Imagiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Juri:

Presidente: Doutora Carla Maria Quintão Pereira

Vogais: Doutor Mário António Basto Forjaz Secca

Doutora Rita Gouveia Nunes



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Outubro, 2015



Joana Sofia Gomes Leitão

Licenciatura em Bioengenharia – Ramo Biomédica

Estudo da Evolução da Concentração de Ferro na Doença de Parkinson

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Biomédica

**Dissertação apresentada na Faculdade de Ciências e
Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa para obtenção
do Grau de Mestre em Engenharia Biomédica.**

**A presente dissertação foi desenvolvida em colaboração
com o Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica
(IBEB/FCUL) e com o serviço de Neurologia do Hospital de
Santa Maria (HSM).**

Orientadora: Doutora Rita Nunes

Co-orientadora: Doutora Sofia Reimão



**FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA**

Outubro, 2015

Estudo da Evolução da Concentração de Ferro na Doença de Parkinson

Copyright © Joana Sofia Gomes Leitão, Faculdade de Ciências e Tecnologia,
Universidade Nova de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Com a conclusão desta importante etapa da vida há muito que agradecer, por tudo o que fizeram por mim direta e indiretamente, sem este não teria sido possível chegar até aqui.

Começar por agradecer à minha orientadora, a Doutora Rita Nunes que sempre se mostrou disponível para ajudar em tudo o que foi preciso, na paciência e dedicação que sempre demonstrou, e pela oportunidade que me deu em poder desenvolver este projeto. Da mesma forma, agradecer à Doutora Sofia Reimão pelo entusiasmo, disponibilidade que mostrou em ajudar e colaborar neste projeto, também sem ela não teria sido possível este projeto, pois foi através dela que foi feita a ponte entre investigação e prática clínica, com a disponibilização de imagens. Não podia também de agradecer à Doutora Daisy Abreu, pela ajuda que deu na parte estatística. Agradeço também aos colegas do IBEB, que me acolheram e sempre tentaram ajudar.

Aos amigos que me acompanharam nesta aventura na FCT, à minha irmã Vanessa Leitão que sem ela não imagino como teria sido, sempre juntas a superar os desafios, ao André Valério, à Isabel Martins, Marcelo Santos e Marta Trindade. Aos amigos de sempre, à Silvana Duarte, ao Emanuel Filipe, à Inês Reis, à Filipa Pita, à Lúcia Pedro, a estes o meu muitíssimo obrigado por conseguirem sempre animar e ajudarem a superar tudo com boa disposição.

Aos meus companheiros da Filarmónica União Sardoalense (FUS) e do grupo de voleibol, que apesar de não se aperceberem todos funcionaram como verdadeira terapia.

Por fim, a toda a minha família, o suporte essencial na minha vida, aos meus pais Maria Leitão e António Leitão e aos meus irmãos Vanessa Leitão e Telmo Leitão pela motivação e apoio que sempre deram. Agradecer também aos meus tios Teresa e Américo Rafael por tão bem me receberem em vossa casa e por tudo o que fizeram por mim.

Investigação suportada parcialmente pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) e Ministério da Ciência e Educação (MCE) Portugal (PIDDAC) no âmbito das bolsas PTDC/SAU-ENB/120718/2010 e PEst-OE/SAU/UI0645/2014.

Por isto, e muito mais, OBRIGADA!

Resumo

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa que se caracteriza por sintomas como tremor e instabilidade postural. Em termos anatomopatológicos, resulta da degeneração de neurónios na *Substantia Nigra pars compacta* (SNpc), onde ocorre deposição de ferro. Foram também estudadas outras doenças degenerativas como o *Essential Tremor* (ET), um tremor de ação rápido simétrico ou bilateral, e *Atrofia Dentato-Rubro-Palido-Luysiana* (DRPLA), uma ataxia progressiva tardia e hereditária.

A alteração da concentração de ferro *in vivo*, tem sido estudada como biomarcador de doenças neurodegenerativas recorrendo à Imagem de Ressonância Magnética (IRM). Sabendo que o ferro afeta o campo magnético local através da medição da taxa de relaxação transversal T2*, podemos tirar conclusões indiretas acerca da concentração de ferro.

Recorrendo a uma interface gráfica, adaptada neste trabalho às estruturas estudadas, foram feitas medições do tempo de T2* em regiões de interesse (ROI), conforme o estudo. Seguida de análise estatística para avaliar se existia relação entre a evolução da doença (1ª aquisição, aquisição após 6 meses e após 1 ano) e concentração de ferro. Participaram 47 indivíduos, divididos em 5 grupos: 12 DP de novo (recentemente diagnosticado), 10 DP 2 a 5 (diagnosticados 2 a 5 anos antes do início do estudo), 13 ET, 2 DRPLA e 11 Controlo.

Não foi encontrada relação entre a evolução da doença e concentração de ferro na *Substantia nigra* (SN). Foi no entanto possível, tendo em conta todos os momentos de aquisição, discriminar doentes (DP de novo, DP 2 a 5, ET e DRPLA) de saudáveis, apresentando os doentes valores de medianas de T2* mais reduzidos.

NO GP encontrou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos ET - DP de novo e DP de novo - controlo, mostrando ser uma estrutura com resultados relevante. Em relação ao DRPLA não foi possível fazer testes estatísticos devido à reduzida amostra.

Palavras chave: Doença de Parkinson, Imagem por Ressonância Magnética, Relaxometria, Ferro, Tremor essencial, Atrofia Dentato-rubro-palido-luysiana.

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by symptoms such as tremor and postural instability. These symptoms result from the degeneration of neurons in the Substantia Nigra pars compacta region (SNpc) where iron deposition occurs. This work also focused on other degenerative diseases such as Essential Tremor (ET), a fast rate tremor which can be symmetrical or bilateral, and Dentatorubral-Pallidoluysian atrophy (DRPLA), a rare hereditary ataxia, with late onset.

The change in iron concentration in vivo has been studied as a biomarker for neurodegenerative diseases using magnetic resonance imaging (MRI). Since iron affects the local magnetic field, by measuring the transverse T_2^* relaxation, we can draw indirect conclusions regarding the iron concentration in different structures.

Using a graphical interface, adapted to the different structures studied, measurements have been made of T_2^* in regions of interest (ROI) selected. A statistical analysis was carried out to assess whether there was any relationship between the evolution of the disease (1^a acquisition, 6 months later and after 1 year) and the iron concentration. This included 47 individuals, divided into 5 groups: 12 DP de novo (recently diagnosed), 10 DP 2-5 (having been diagnosed 2 to 5 years before the start of the study), 13 ET, 2 DRPLA and 11 controls.

No relationship was found between the evolution of the disease and the concentration of iron in the Substantia Nigra (SN). However it was possible, taking into account all acquisition time points, to discriminate between patients (DP de novo, DP 2 a 5, ET and DRPLA) and healthy controls, with patients presenting lower median values of T_2^* .

Measurements in the GP were found to be significantly different statistically between the groups ET -DP de novo and DP de novo - Controlo, and so this is a relevant structure to consider. Regarding DRPLA, it was not possible to carry out statistical tests due to the reduced sample size.

Keywords: Parkinson's disease, Magnetic Resonance Imaging, Relaxometry, Iron, Essential Tremor, Dentatorubral-Pallidoluysian Atrophy.

Índice de Conteúdos

Resumo	ix
Abstract.....	xi
Lista de Figuras.....	xvii
Lista de Tabelas	xix
Lista de Gráficos	xxi
Lista de acrónimos e abreviaturas.....	xxiii
Introdução	1
1.1 Enquadramento do tema	1
1.2 Estrutura da tese	2
Princípios da Imagem por Ressonância Magnética	5
2.1 Imagem de Ressonância Magnética.....	5
2.2 Ressonância.....	6
2.3 Tempo de Relaxação T2*	8
2.4 Relaxometria.....	9
2.4 Sequência de impulsos Eco de gradiente (SGE).....	9
Patologias e Neuroanatomia.....	11
3.1 Doença de Parkinson.....	11
3.2 O ferro no cérebro	13
3.3 Regiões mais afetadas pela deposição de ferro na DP	14
3.4 Núcleos da base.....	15
3.5 Tremor essencial.....	16
3.6 DRPLA.....	17
3.7 A Neuroimagem	17
3.8 Estado de arte	19
3.8.1 Quantificação do ferro em IRM.....	19
3.8.2 Quantificação de ferro para o ET e a DRPLA	21
Materiais e Métodos	23

4.1 Caracterização da amostra	23
4.2 Protocolo de aquisição de imagens de RM	25
4.3 Processamento das imagens	25
4.4 Marcação das ROI's	27
4.4.2 Estudo no GP	29
4.4.3 Estudo da família com DRPLA	30
4.5 Análise Estatística e Metodologias	33
Resultados Estatísticos	37
5.1 Comparação do valor de T2* na SN entre os grupos, “Controlo”, “DP 2 a 5”, “DP de novo” e “Tremor Essencial”	37
5.1.1 Teste de comparação da média de T2* na SN:	38
5.1.2 Teste de comparação da média de T2* entre as regiões da SN	39
5.1.3 Teste de comparação da média de T2* de regiões da SN no grupo “Tremor Essencial”	43
5.2 Estudo de efeito terapêutico nos doentes de Parkinson de novo	44
5.2.1. Teste de comparação de T2* na SN no Grupo “DP de novo” entre 1ª aquisição e 2 meses	44
5.3 Estudo da evolução do valor de T2* nos grupos “Controlo”, “DP 2 a 5” e “DP de novo”	45
5.3.1 Teste de comparação da média de T2* na SN:	46
5.3.2 Teste de comparação da média de T2* no grupo “DP de novo” por aquisição:	47
5.3.3 Teste de comparação da média de T2* no grupo “DP 2 a 5” por aquisição:	48
5.3.4 Teste de comparação da média de T2* no grupo “Controlo” por aquisição	48
5.3.5. Teste de comparação da média de T2* na aquisição “6 meses” por grupo	49
5.4 Estudo do valor de T2* no GP entre doentes de Parkinson de novo, tremor essencial e sujeitos saudáveis	50
5.4.1 Teste de comparação da média de T2* no GP por grupo:	50
5.5 Estudo do valor de T2* na família com DRPLA	51
Discussão dos Resultados	53
6.1 Comparação do valor de T2* na SN entre os grupos, “Controlo”, “DP 2 a 5”, “DP de novo” e “Tremor Essencial”	53
6.2 Estudo de efeito terapêutico nos doentes de Parkinson de novo	54
6.3 Estudo da evolução de 1 ano do valor de T2* nos grupos “Controlo”, “DP 2 a 5” e “DP de novo”	54

6.4	Comparação do valor de T2* no GP entre doentes de Parkinson de novo, tremor essencial e sujeitos saudáveis.....	55
6.5	Estudo do valor de T2* na família com DRPLA	55
	Conclusão.....	57
	Referências bibliográficas	59
	Anexos	66

Lista de Figuras

Figura 2.1 – A) Representação da fase dos momentos magnéticos nos núcleos, desfasados e em fase. Adaptado de [12]. B) Ilustração de núcleos em equilíbrio a precessarem em torno de B_0 com diferentes fases, produzindo uma magnetização. Adaptado de [13].

Figura 2.2 – Representação da alteração do NMV com o *flip angle*. Adaptado de [12].

Figura 2.3 – Representação do processo de relaxação, após o impulso de RF inicia-se a relaxação com recuperação da magnetização longitudinal e desaparecimento da componente transversal com libertação de energia eletromagnética, voltando ao estado de equilíbrio. Adaptado de [13].

Figura 2.4 - Comparação de decaimento do sinal de T2 e T2*. Adaptado de [15].

Figura 2.5 - Esquema da SGE. Adaptado de [12].

Figura 3.1 - Evolução da DP. À medida que a idade avança, a percentagem de neurónios dopaminérgicos vai diminuindo (linha verde). Em casos de sujeitos com DP idiopática (linha azul), com aparecimento da DP devido a causas ambientais ou genéticas (linha amarelo), ou com aparecimento prematuro devido a possíveis mutações genéticas (linha vermelha), este decréscimo é consideravelmente mais acentuado. Adaptado de [5].

Figura 3.2 – Representação esquemática do cérebro com foco na SN. A) Indivíduo normal. B) Doentes de Parkinson, onde se verificam alterações na conectividade entre a SN e o putamen e núcleo caudado [10/19].

Figura 3.3 - Concentração de ferro total (ng/mg de tecido) na SN, de diversos sujeitos saudáveis, em diferentes idades, resultante de um estudo pós-morte. Cada ponto no gráfico corresponde a um único sujeito. Entre os 16 e os 90 anos, a concentração de ferro manteve-se aproximadamente constante, entre os 109 e 199 ng/mg de ferro. Adaptado de [1].

Figura 3.4 – A) Divisão da SN em regiões rostral, medial e caudal. Adaptado de [30]. B) Divisão da SN do hemisfério direito em RmedSNr (*Right medial SNr*), RlatSNr (*Right lateral SNr*), RmedSNc (*Right medial SNc*) e RlatSNc (*Right lateral SNc*). Adaptado de [7]. Representa-se de igual forma para o hemisfério esquerdo.

Figura 3.5 – Representação de um corte do cérebro onde se mostra a localização dos núcleos da base e em realce algumas das estruturas estudadas. Adaptado de [37].

Figura 3.6 – Visão geral das técnicas e respetiva contribuição para a imagem da SN [52].

Figura 4.1 – Ilustração da interface para quantificação do ferro na SN desenvolvida em MatLab, como um exemplo de um sujeito em estudo, onde estão destacadas as diferentes áreas de estudo que estão desenvolvidas abaixo.

Figura 4.2 – Exemplo da selecção do corte para marcação da ROI's onde em A) se mostra o corte onde o núcleo rubro e núcleo subtalâmico estão mais evidenciados, e em B) o corte imediatamente abaixo onde se fez a marcação das ROI's

Figura 4.3 – Ilustração da interface com as ROI's marcadas e a informação recolhida.

Figura 4.4 – Ilustração da interface em MatLab para a marcação das ROI's no GP com uma aplicação num sujeito em estudo.

Figura 4.5 – Ilustração da marcação das ROI's no GP na imagem ponderada em T2*. Em 1 a marcação do GPr, em 2 a marcação do GPm e em 3 a marcação do GPc. A), e o respectivo mapa de T2* em

B).

Figura 4.6 – Ilustração da interface para o estudo da DRPLA, com um exemplo da marcação da ROI no núcleo dentado.

Lista de Tabelas

Tabela 3.1 - Resumo de alguns estudos acerca da evolução da concentração de ferro com a evolução da doença. Aplicados a pacientes com DP, e respectivos resultados obtidos, resultantes da diferença entre pacientes e controles. Adaptado de [10].

Tabela 4.1 – Resumo de dados clínicos revelantes da amostra em estudo.

Tabela 4.2 – Parâmetros do protocolo de aquisição das imagens de RM em estudo.

Tabela 4.3 – Demonstração da marcação das ROI's no estudo da DRPLA.

Tabela 4.4 – Dimensão da amostra para cada um dos grupos e cada momento de aquisição, no estudo para a doença de Parkinson.

Tabela 5.1 – Resultados estatísticos obtidos para a comparação da média de T2* na SN.

Tabela 5.2 – Resultados estatísticos obtidos para a comparação da média de T2* entre as regiões da SN.

Tabela 5.3 – Resultados estatísticos obtidos para a comparação entre grupos na região medial da SN.

Tabela 5.4 – Resultados estatísticos obtidos para a comparação entre grupos na região caudal da SN.

Tabela 5.5 – Resultados estatísticos obtidos para a comparação entre regiões da SN no grupo “Controlo”.

Tabela 5.6 – Resultados estatísticos obtidos para a comparação entre regiões da SN no grupo “DP de novo”.

Tabela 5.7 – Resultados estatísticos obtidos para a comparação entre regiões da SN no grupo “Tremor Essencial”.

Tabela 5.8 – Resumo com os dados obtidos para os quatro grupos em estudos nas três regiões da SN, SNr, SNm e SNC.

Tabela 5.9 – Resultados estatísticos obtidos para a comparação entre a 1ª aquisição e a aquisição após 2 meses para o grupo “DP de novo”.

Tabela 5.10 – Resultados estatísticos obtidos para a comparação entre os três grupos na SN.

Tabela 5.11 – Resultados estatísticos obtidos para a comparação entre aquisições para o grupo “DP de novo”.

Tabela 5.12 – Resultados estatísticos obtidos para a comparação entre aquisições para o grupo “DP 2 a 5”.

Tabela 5.13 – Resultados estatísticos obtidos para a comparação entre aquisições para o grupo “Controlo”.

Tabela 5.14 – Resultados estatísticos obtidos para a aquisição após 6 meses entre os grupos.

Tabela 5.15 - Resumo com os dados obtidos para os três momentos de aquisição nos grupos em estudo.

Tabela 5.16 – Resultados estatísticos obtidos no GP por grupo.

Tabela 5.17 - Resumo com os dados obtidos para as três regiões marcadas no GP para os três grupos em estudo.

Tabela 5.18 - Resumo com os dados obtidos para o estudo de doentes de DRPLA em todas as

regiões estudadas.

Tabela 8.1 - Dados obtidos para a 1ª IRM adquirida na SN para o grupo “DP de novo”.

Tabela 8.2 - Dados obtidos para a 1ª IRM adquirida na SN para o grupo “DP 2 a 5”.

Tabela 8.3 - Dados obtidos para a 1ª IRM adquirida na SN para o grupo “Controlo”.

Tabela 8.4 - Dados obtidos para a IRM adquirida após 2 meses na SN para o grupo “DP de novo”.

Tabela 8.5 - Dados obtidos para a IRM adquirida após 2 meses na SN para o grupo “DP 2 a 5”.

Tabela 8.6 - Dados obtidos para a IRM adquirida após 2 meses na SN para o grupo “Controlo”.

Tabela 8.7 - Dados obtidos para a IRM adquirida após 6 meses na SN para o grupo “DP de novo”.

Tabela 8.8 - Dados obtidos para a IRM adquirida após 6 meses na SN para o grupo “DP 2 a 5”.

Tabela 8.9 - Dados obtidos para a IRM adquirida após 6 meses na SN para o grupo “Controlo”.

Tabela 8.10 - Dados obtidos para a IRM adquirida após 1 ano na SN para o grupo “DP de novo”.

Tabela 8.11 - Dados obtidos para a IRM adquirida após 1 ano na SN para o grupo “DP 2 a 5”.

Tabela 8.12 - Dados obtidos para a IRM adquirida após 1 ano na SN para o grupo “Controlo”.

Tabela 8.13 - Dados obtidos para a 1ª IRM adquirida no GP para o grupo “Controlo”.

Tabela 8.14 - Dados obtidos para a 1ª IRM adquirida no GP para o grupo “DP de novo”.

Tabela 8.15 - Dados obtidos para a 1ª IRM adquirida em todas as regiões estudadas para o estudo com doentes de DRPLA no grupo “Controlo”.

Tabela 8.16 - Dados obtidos para a 1ª IRM adquirida em todas as regiões estudadas para o estudo com doentes de DRPLA no grupo “DRPLA”.

Lista de Gráficos

Gráfico 5.1 – Teste de comparação entre grupos para a 1ª aquisição na SN, onde se mostra que o DP 2 a 5 é o grupo com menor mediana de T2*.

Gráfico 5.2 – Teste de comparação entre as três regiões da SN.

Gráfico 5.3 – Teste de comparação entre as três regiões da SN para o grupo “Controlo”.

Gráfico 5.4 – Teste de comparação entre as três regiões da SN para o grupo “DP de novo”.

Gráfico 5.5 – Teste de comparação entre as três regiões da SN para o grupo “Tremor Essencial”.

Gráfico 5.6 – Teste de comparação entre a 1ª aquisição e a aquisição após 2 meses para o grupo “DP de novo”.

Gráfico 5.7 – Teste de comparação entre aquisições para os três grupos.

Gráfico 5.8 – Teste de comparação entre aquisições para o grupo “DP de novo”.

Gráfico 5.9 – Teste de comparação entre aquisições para o grupo “Controlo”.

Gráfico 5.10 – Teste de comparação entre os grupos no GP.

Lista de acrónimos e abreviaturas

DICOM – *Digital Imaging and Communication in Medicine*

DP – Doença de Parkinson

DTI – *Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging*

ET – *Essential Tremor*

FDRI – *Field Dependent R_2 Increase*

FID – *Free Induction Decay*

IRM – Imagem de Ressonância Magnética

MDST – *Movement Disorder Society on Tremor*

MT – *Magnetization Transfer*

NIFTI– *Neuroimaging Informatics Technology Initiative*

NMV – *Net Magnetisation Vector*

PADRE – *Phase difference enhanced imaging*

PET – *Posítron Emission Tomography*

PRIME – *Partially Refocused Interleaved Multiple Echo.*

qIRM – *Quantitative Magnetic Resonance Imaging*

QSM – *Quantitative Susceptibility Mapping*

RF – Radiofrequência

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

ROI – *Region Of Interest*

SGE – Sequência de impulso Eco de Gradiente

SN – *Substantia Nigra*

SNpc – *Substantia Nigra pars Compact*

SNpr – *Substantia Nigra pars Reticulata*

SPECT – *Single Proton Emission Computerised Tomography*

STN – *Subthalamic Nucleus*

SWI – *Susceptibility weighted imaging*

TCS – *Transcranial Sonography*

TE – Tempo de Eco

TETRAS – *The Essential Tremor Rating Assessment Scale*

TR – Tempo de Repetição

UKBBC – *United Kingdom Brain Bank Criteria*

UPDRS – *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

VBR – *Voxel Based Relaxometry*

VBM – *Voxel Based Morphometry*

1

Introdução

1.1 Enquadramento do tema

A DP é uma doença degenerativa que se caracteriza por sintomas como tremor, a bradicinesia, a rigidez e a instabilidade postural. Possui incidência mais elevada em indivíduos a partir dos 60 anos. Em termos anatomopatológicos a DP caracteriza-se por uma marcada alteração na SNpc [1] com aumento na deposição de ferro.

Avanços na imagiologia, em particular com a utilização da IRM, com melhoria na aquisição e processamento das imagens tiveram um impacto significativo na caracterização das alterações nos tecidos. Esta técnica tem vindo a ser aperfeiçoada, e assim poderá vir a tornar-se um auxiliar de diagnóstico e de estudo em doenças como a DP na quantificação do ferro [2,3]. A presença do ferro, devido às suas propriedades paramagnéticas, resultam em alterações específicas detetáveis utilizando as sequências de IRM apropriadas que permitem a sua identificação *in vivo*.

Para além do estudo de doentes de DP, surgiu ainda a oportunidade de estudar mais duas doenças neurológicas o ET, que se caracteriza clinicamente por tremor de ação, simétrico e a DRPLA, uma ataxia progressiva tardia de causa genética que se caracteriza por alterações no controlo e coordenação de movimentos. Assim, esta dissertação inclui estudos de medições de ferro em três doenças.

Atualmente os diagnósticos da DP e ET são meramente clínicos sendo, no caso da DP, usados os critérios da *United Kingdom Brain Bank Criteria* (UKBBC) e os doentes classificados segundo a *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) [4,5]. No caso do ET, os doentes são diagnosticados de acordo com os critérios da *Movement Disorder Society on Tremor* (MDST) e podem ser classificados segundo *The Essential Tremor Rating Assessment Scale* (TETRAS) [6]. Em relação ao diagnóstico da DRPLA, sendo de causa genética, é feito através de uma amostra de sangue.

Estudos recentes têm tentado caracterizar as alterações da concentração de ferro *in vivo* nos doentes com DP e síndromas parkinsonianas atípicas, investigando se um aumento dos depósitos de ferro na SNc se poderá correlacionar com a evolução clínica, sendo que a literatura apresenta resultados contraditórios, há quem tenha encontrado alguma relação entre deposição de ferro e a evolução clínica [7,8,9].

A IRM pode medir indiretamente os níveis de ferro utilizando vários métodos nomeadamente com a medição da taxa de relaxação transversal, T2*.

Foram estudadas imagens de IRM ponderadas em T2*, no sentido de medir a variação da concentração de ferro em doentes com DP versus controlos e correlacionar estes valores com a evolução da DP, procurando a existência de alguma relação entre a alteração da concentração de ferro e o estadió da doença usando um programa de quantificação de ferro já desenvolvido [10]. Em relação aos doentes de Parkinson a amostra foi de dois grupos de doentes, um dos grupos integrando doentes com DP recentemente diagnosticados (“DP de novo”) e um outro grupo constituído por doentes com evolução da doença entre 2 e 5 anos antes do início do estudo (“DP 2 a 5”). Os doentes de cada um dos grupos foram seguidos tendo sido feitas 3 aquisições: inicial, 6 meses e 1 ano, com adição de uma aquisição 2 meses após o início do estudo para um estudo no grupo “DP de novo”. Em relação aos doentes com ET e DRPLA foram apenas analisadas imagens adquiridas num único momento, quando estes foram diagnosticados, sendo as medições comparadas com as do grupo de controlo.

A presente dissertação foi desenvolvida em colaboração com o Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica (IBEB/FCUL), a Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e o Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria.

1.2 Estrutura da tese

A dissertação encontra-se estruturada em sete capítulos, abaixo sucintamente descritos.

Primeiro capítulo: enquadramento do tema da tese com apresentação do estudo assim como alguns conceitos essenciais à compreensão das patologias estudadas, métodos utilizados e objetivos a atingir.

Segundo capítulo: noções acerca da técnica utilizada na aquisição das imagens de T2*.

Terceiro capítulo: descrição das patologias em estudos, DP, ET e DRPLA, assim como as estruturas anatómicas mais relevantes e estudadas. É discutida a importância do ferro no cérebro assim como revistos os estudos desenvolvidos nesta área.

Quarto capítulo: descrição dos testes estatísticos, métodos utilizados no recrutamento dos indivíduos para o estudo, a aquisição das imagens e todo o processamento que estas sofreram, marcação das ROI's até à obtenção dos valores de T2*.

Quinto capítulo: descrição dos testes realizados para cada estudo e resultados estatísticos obtidos mais relevantes.

Sexto capítulo: discussão dos resultados obtidos em todos os estudos.

Sétimo capítulo: conclusões obtidas na dissertação, limitações e perspectivas futuras.

São também apresentados vários anexos, onde se inserem alguns resultados estatísticos menos relevantes assim como tabelas como todos os valores obtidos neste estudo.

2

Princípios da Imagem por Ressonância Magnética

2.1 Imagem de Ressonância Magnética

A IRM é uma técnica de imagem médica não invasiva que possibilita obter imagens morfológicas do corpo humano com elevado contraste entre tecidos, sem o recurso a radiação ionizante e uma alta resolução espacial. Pode também ser utilizada para técnicas que apresentem informação quantitativa, *Quantitative Magnetic Resonance Imaging* (qIRM), como é o caso da relaxometria que permite estimar o tempo de relaxação e assim obter informação quantitativa e específica dos tecidos [11].

Tem como princípio físico a ressonância magnética nuclear (RMN), onde os núcleos atômicos ficam sujeitos a um campo magnético intenso, podendo absorver e emitir ondas electromagnéticas com uma frequência característica, na gama das radiofrequências, quando ocorre um fenómeno de ressonância [12]. Esta técnica foi usada para produzir imagens do organismo humano na década de 1970, com o trabalho desenvolvido por Lauterbur e Mansfield [13].

O núcleo mais utilizado é o Hidrogénio, pois é o mais abundante (presente na molécula da água e tendo esta grande percentagem no organismo cerca de 60% [14]) possui um momento magnético mais intenso, e assim maior sensibilidade na RMN.

Pela teoria do electromagnetismo, sabe-se que um núcleo, com momento magnético não nulo num campo magnético estático precisa (figura 2.1) em torno de B_0 , com uma frequência angular ω_{L0} , frequência de Larmor, proporcional à intensidade do campo magnético B_0 e à razão giromagnética γ do núcleo em estudo, de acordo com a seguinte equação [13]:

$$\omega_L = \gamma B_0 \quad (2.1)$$

Em particular o átomo de hidrogénio possui um núcleo com apenas um protão podendo, num campo magnético, este estar em dois estados, $+1/2$ e $-1/2$, correspondendo a uma rotação no sentido horário ou anti-horário, respectivamente. Como possui momento magnético não nulo e movimento de precessão, -como qualquer partícula com spin-, irá gerar um pequeno campo magnético próprio em seu redor resultando num vetor de magnetização [12].

Na ausência de um campo magnético exterior, o eixo em relação ao qual, o spin precessa é aleatório e, deste modo, a magnetização total é nula [13]. Pelo contrário sob a ação de um campo magnético externo, os spins distribuem-se em dois níveis de energia (figura 2.1A), de acordo com o eixo de precessão paralelo ou anti-paralelo à direcção do campo aplicado [12]. Verifica-se um excesso de protões no estado paralelo, uma vez que tendem a alinhar-se segundo o estado de menor energia (paralelamente ao campo magnético). Desta forma, pode dizer-se que a magnetização total passa a ter componente longitudinal (ao longo do eixo do z), mas não transversal pois os spins não estão em fase (figura 2.1B).

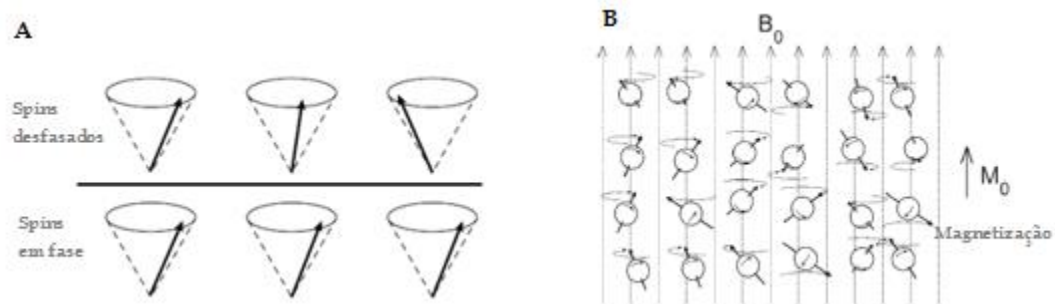


Figura 2.1 – A) Representação da fase dos momentos magnéticos nos núcleos, desfasados e em fase. Adaptado de [12]. B) - Ilustração de núcleos em equilíbrio a precessarem em torno de B_0 com diferentes fases, produzindo uma magnetização M_0 . Adaptado de [13].

2.2 Ressonância

O fenómeno físico da ressonância ocorre quando um objeto é exposto a uma perturbação oscilatória, com frequência próxima da sua frequência natural de oscilação, na IRM é induzida pelo impulso de radiofrequência (RF). Desta resultam, a absorção de energia e a coerência de fase [12].

Em resultado da ressonância o vetor de magnetização resultante ou *Net Magnetisation*

Vector (NMV) deixa de estar alinhado segundo a orientação do campo magnético B_0 .

Ao serem submetidos a um impulso de RF, perpendicularmente ao campo magnético externo B_0 , os spins absorvem energia ficando no estado excitado (antiparalelo), alterando o NMV e consequentemente o *flip angle* (ângulo de nutação), o ângulo que o NMV faz com o eixo longitudinal. É gerada uma componente oscilatória Mxy, detectada por antenas colocadas no plano transversal em que são induzidas correntes. Ao deixarem de serem submetidos a esta radiação ou impulso de radiofrequência, o NMV volta a alinhar-se com o campo B_0 perdendo energia, através do processo de relaxação. (figura 2.2).

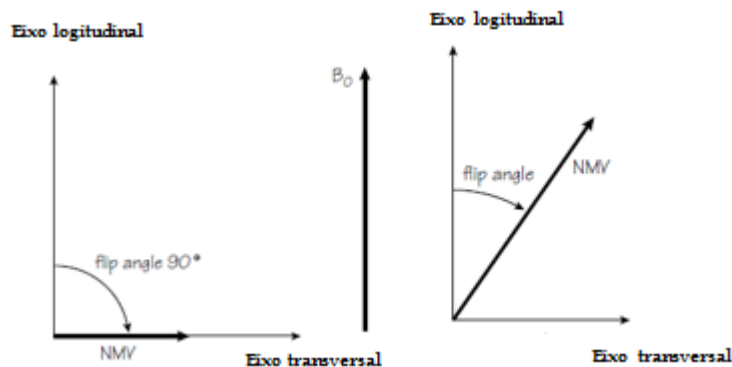


Figura 2.2 – Representação da alteração do NMV com o *flip angle*. Adaptado de [12].

Após o impulso de RF, inicia-se a relaxação com recuperação da magnetização longitudinal e desaparecimento da componente transversal com libertação de energia eletromagnética, voltando esta ao estado de equilíbrio (figura 2.3). A indução de corrente elétrica na bobina cria o sinal de RMN, designado de FID (*Free Induction Decay*) e caracteriza-se por uma tensão oscilante que diminui progressivamente até desaparecer, com um tempo de relaxação característica, o tempo de relaxação. À recuperação da magnetização longitudinal e o decaimento da magnetização transversal, designados de interação spin-rede e interação spin-spin, designa-se de relaxação T1 e T2 respetivamente. A primeira só pode acontecer se a segunda se verificar, daí que $T1 > T2 > T2^*$.

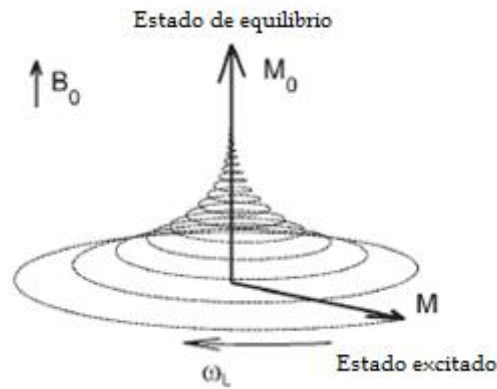


Figura 2.3 – Representação do processo de relaxação, após o impulso de RF inicia-se a relaxação com recuperação da magnetização longitudinal e desaparecimento da componente transversal com libertação de energia eletromagnética, voltando ao estado de equilíbrio. Adaptado de [13].

2.3 Tempo de Relaxação T2*

Logo após a excitação com o impulso de RF, os spins precessam todos em fase, há coerência de fase, no entanto esta é gradualmente perdida pelo que a componente transversal da magnetização vai desaparecendo, de acordo com o tempo de relaxação T2, como se mostra na equação abaixo onde M_{xy} representa a magnetização transversal, M_0 a magnetização inicial.

$$M_{xy} = M_0 e^{(-t/T_2)} \quad (2.1)$$

Medindo o sinal resultante em função do tempo obtém-se uma onda sinusoidal, que irá decair com T2 se o campo for perfeitamente homogêneo. Caso o campo seja não homogêneo o sinal decai com T2*. Este sinal designa-se de FID. T2* pode ser definido em função do T2 (equação 2.1) e do efeito de relaxação resultante das heterogeneidades do campo (T2') [13].

$$\frac{1}{T2^*} = \frac{1}{T2} + \frac{1}{T2'} \quad (2.2)$$

Como podemos confirmar no gráfico abaixo devido à não homogeneidade do campo, o sinal decai mais rapidamente do que num campo homogêneo, figura 2.4.

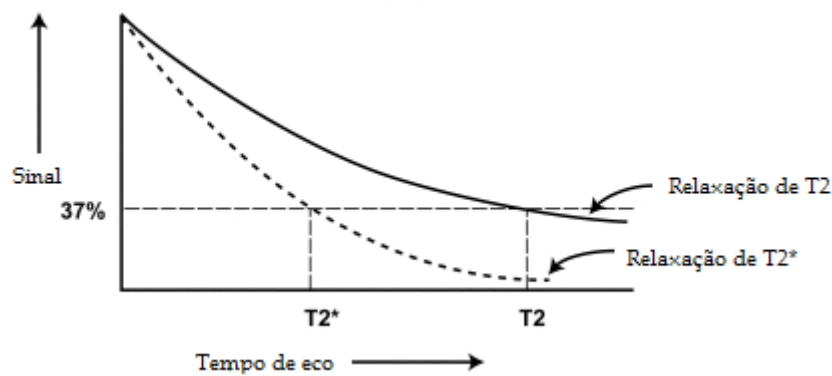


Figura 2.4 - Comparação de decaimento do sinal em T2 e T2*. Adaptado de [15].

2.4 Relaxometria

A relaxometria é uma técnica de IRM quantitativa que permite estimar o tempo de relaxação e assim detetar alterações micro ou macroestruturais. No caso em estudo, a relaxação em T2* fornece informação para a quantificação de ferro nos tecidos. Uma das formas de estudar as variações do tempo de relaxação é através da construção de mapas de distribuição de tempos de relaxação de T2*. Isto é, para cada aquisição de imagem são usados múltiplos tempos de eco (TE) [16]. É obtido um valor de intensidade de sinal por *pixel*, para cada TE. A partir destes pontos de intensidade, obtém-se um decaimento exponencial e o respetivo tempo de T2*. Assim, o mapa de T2* é criado por análise pixel-a-pixel de toda a imagem.

2.4 Sequência de impulsos Eco de gradiente (SGE)

A sequência de impulsos eco de gradiente (SGE) é uma sequência de impulsos rápida utilizada na obtenção das imagens ponderadas em T2* [12]. Esta consiste num impulso de RF correspondente a ângulo de nutação menor que 90°, permitindo uma mais rápida recuperação da magnetização longitudinal e diminuindo assim o tempo de aquisição. A SGE tem como base a produção de “ecos” de sinal, resultado da inversão de polaridade do gradiente do campo magnético.

Após a aplicação do primeiro impulso de RF é aplicado o primeiro impulso de gradiente provocando um rápido desfasamento na magnetização transversal, recuperando a sua coerência através da aplicação de um segundo gradiente de polaridade inversa [17]. Este segundo gradiente

é aplicado durante o tempo suficiente para ter o dobro da área do primeiro. Como resultado os spins que estavam a precessar mais rapidamente passam a precessar mais lentamente e vice-versa, pelo que eventualmente voltam a estar em fase. O eco acontece quando as áreas se compensam. Este efeito de refasagem que é recebido pela bobina receptora, é designado de sinal de eco de gradiente.

A SGE encontra-se abaixo esquematizada, figura 2.5.

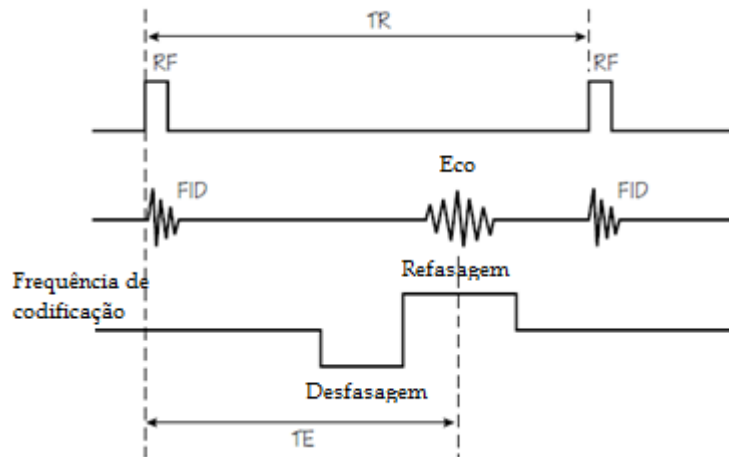


Figura 2.5 – Esquema da SGE, em que o tempo de repetição (TR), é o tempo entre dois impulsos de RF.

Adaptado de [12].

A intensidade do eco (SGE), é determinada pela curva de decaimento de FID que se relaciona com o tempo de T_2^* , de acordo com a equação seguinte [18]:

$$S_{GE} = S_0 \exp\left(-\frac{TE}{T_2^*}\right) \quad (2.3)$$

Em que S_0 representa a amplitude máxima do sinal.

3

Patologias e Neuroanatomia

3.1 Doença de Parkinson

A DP é um transtorno neurodegenerativo progressivo, que se manifesta clinicamente por tremor, bradicinésia, rigidez de movimentos, instabilidade postural e distúrbio na marcha. A doença caracteriza-se por uma marcada alteração do sistema extrapiramidal [4], com alterações características na SNpc. Os sintomas são consequência da redução de um neurotransmissor chamado dopamina, que tem um papel fundamental no controlo das atividades motoras e sofre uma diminuição na DP como se mostra na figura abaixo, figura 3.1.

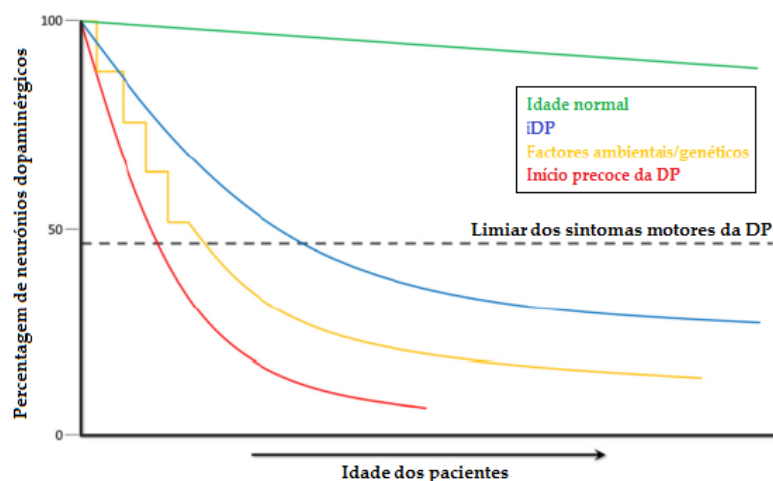


Figura 3.1 - Evolução da DP. À medida que a idade avança, a percentagem de neurónios dopaminérgicos vai diminuindo (linha verde). Em casos de sujeitos com DP idiopática (linha azul), com aparecimento da DP devido a causas ambientais ou genéticas (linha amarelo), ou com aparecimento prematuro devido a possíveis mutações genéticas (linha vermelha), este decréscimo é consideravelmente mais acentuado.

Adaptado de [5].

A doença foi descrita primeiramente em 1817 por James Parkinson na monografia “An Essay on the Shaking Palsy”, mas apenas em 1958 com os estudos de Arvid Carlsson se demonstrou perda de neurónios na SN [19].

A DP é considerada a segunda doença neurodegenerativa mais comum no mundo e maioritariamente idiopática, afeta com maior frequência homens do que mulheres, numa proporção de 3 para 2, com uma prevalência de aproximadamente 1% da população acima dos 60 anos de idade. Esta também pode surgir precocemente (início antes dos 50 anos), com uma proporção de 1 em cada 10 pessoas diagnosticadas [20]. Actualmente sabe-se que afecta cerca de 1 milhão de pessoas nos EUA e mais de 7,5 milhões de Europeus [21].

A disfunção motora característica da doença deve-se à perda de neurónios dopaminérgicos na SN (figura 3.2), pelo facto destas células morrerem, menos dopamina é produzida e transportada para o corpo estriado, área do cérebro responsável pela coordenação de movimentos. Os sintomas da doença começam quando são perdidos aproximadamente 50-80% destes neurónios [22]. Estudos *post-mortem* concluíram existir um aumento de 176% de ferro na SN em doentes de Parkinson [14].

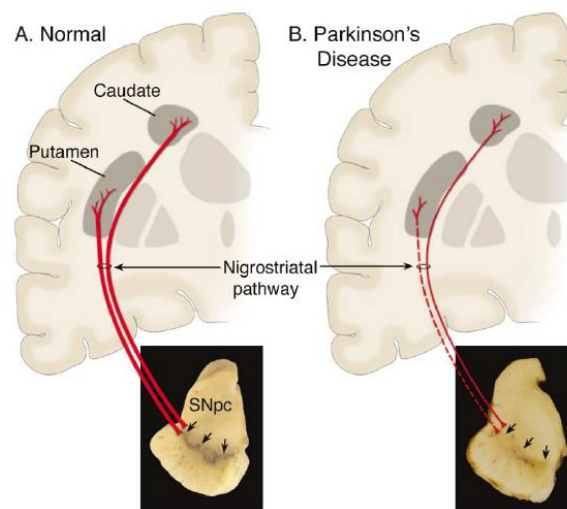


Figura 3.2 – Representação esquemática do cérebro com foco na SN. A) Indivíduo normal. B) Doentes de Parkinson, onde se verificam alterações na conectividade entre a SN e o putâmen e núcleo caudado [19].

As causas da degeneração destes neurónios não são conhecidas, podendo por vezes associar-se a fatores hereditários (cerca de 5%) embora na grande maioria dos casos não se conheçam ligações familiares. Outros fatores que se sabem ter influência no aparecimento da doença incluem: fatores ambientais, traumatismo craniano e uso crónico de medicamentos

antipsicóticos. Um dos fatores a nível biológico mais citado é o stress oxidativo, sendo que neste o ferro desempenha um papel fundamental.

Atualmente, o diagnóstico baseia-se em grande medida na avaliação dos sintomas clínicos. Este diagnóstico, puramente clínico, combinado com as semelhanças dos sintomas de DP com os de outras doenças neurodegenerativas, resulta em erros de diagnóstico frequentes o que prejudicam e atrasam o seu tratamento.

Para o diagnóstico clínico, são usadas escalas para avaliação como a UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) [23], que permitem avaliar a progressão e gravidade da doença. A UPDRS é a escala mais usada, tendo sido desenvolvida em 1980s e inclui quatro secções distintas: a Parte I diz respeito à atividade mental, comportamento e humor, a Parte II a atividades do dia-a-dia, a Parte III ao exame motor e a parte IV a outras complicações.

Estudos têm sido desenvolvidos no sentido de encontrar um biomarcador sensível e específico para a DP [8]. De acordo com um grupo de estudo, um biomarcador é definido como "uma característica que pode ser objetivamente medida e avaliada como um indicador do processo biológico, patológico e de resposta a uma intervenção terapêutica" [5].

3.2 O ferro no cérebro

O cérebro é o segundo órgão, a seguir ao fígado que contém concentrações mais elevadas de ferro. No cérebro adulto as maiores concentrações encontram-se nos núcleos da base [24].

O ferro é o elemento paramagnético mais abundante no cérebro sendo um forte catalisador de oxidação biológica [25]. É um elemento essencial para manter a homeostasia celular estando também associado à produção de radicais livres responsáveis pela neurodegeneração. Contudo o excesso de ferro pode gerar efeitos deletérios, daí ter sido ligados à neurodegeneração na DP [26]. No entanto ainda não é claro se a causa de doenças neurodegenerativas se deve a um aumento significativo de concentrações de ferro em certas regiões do cérebro, ou se será a doença neurodegenerativas a causar o aumento da concentração de ferro.

A concentração de ferro no cérebro é muito baixa à nascença (cerca de 20ng/mg de tecido na SN [1]), aumentando gradualmente no início da idade adulta (cerca de 200 ng/mg de tecido, aos 40 anos de idade na SN [1]), figura 3.3, no GP, corpo estriado, SN e núcleo rubro [27]. O aumento é mais significativo nos núcleos da base [28], mantendo-se a concentração aproximadamente constante a partir dos 40 anos de idade.

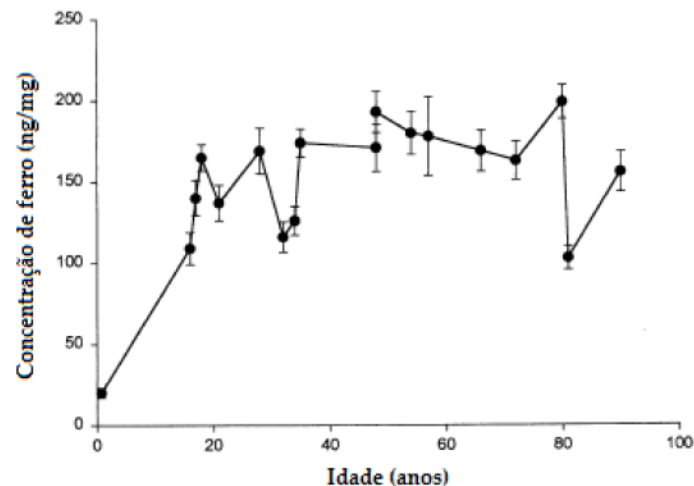


Figura 3.3 - Concentração de ferro total (ng/mg de tecido) na SN, de diversos sujeitos saudáveis, em diferentes idades, resultante de um estudo pós-morte. Cada ponto no gráfico corresponde a um único sujeito. Entre os 16 e os 90 anos, a concentração de ferro manteve-se aproximadamente constante, entre os 109 e 199 ng/mg de ferro. Adaptado de [1].

Com efeito, também é registado aumento da concentração de ferro principalmente no núcleo caudado, e no córtex cerebral durante o envelhecimento normal [9].

3.3 Regiões mais afetadas pela deposição de ferro na DP

Em relação às regiões mais afetadas pela deposição de ferro, existe, como já referido um grande aumento na SN (localizada no mesencéfalo), estrutura em que se incidirá mais este estudo [1,29]. A SN divide-se nas porções compacta (SNpc) e reticular (*Substantia nigra pars reticulata* – SNpr). Também se pode considerar a divisão em SN rostral, medial e caudal, figura 3.4. [30]. No cérebro saudável de acordo com estudos *post-mortem* as regiões com maior concentração de ferro são, globo pálido, putamen, núcleo caudado, tálamo e substância branca respetivamente [31,32]. Por outro lado, em doentes de Parkinson em comparação com grupos de controlo com a mesma idade, estudos recentes *post-mortem* referem um aumento da concentração de ferro [33,34].

Estudos histopatológicos demonstraram que aproximadamente 90% das células dopaminérgicas são perdidas na região caudal da SN, enquanto, na região rostral, a perda é de aproximadamente 50% [35].

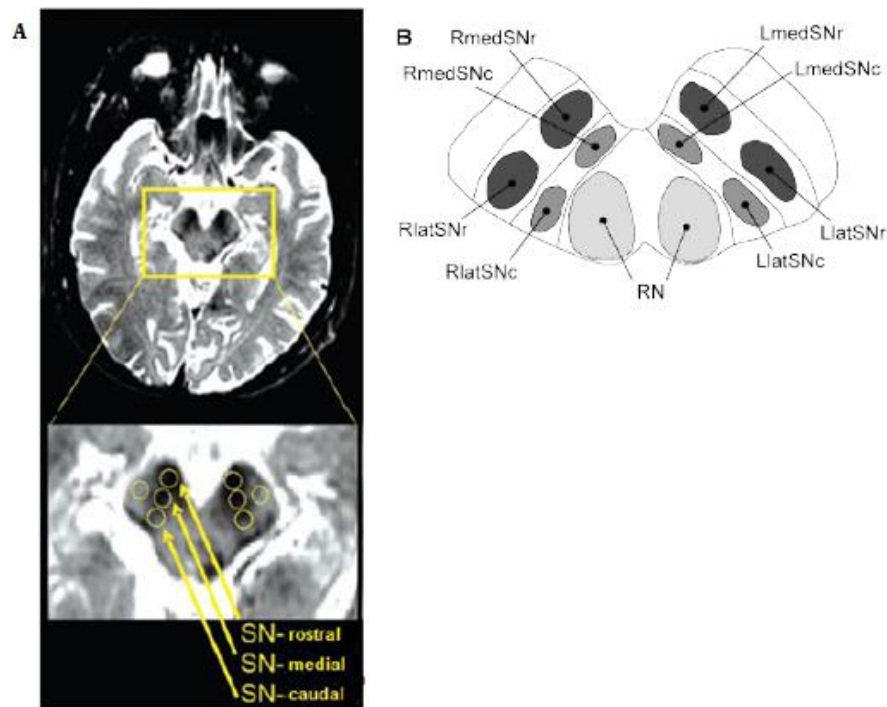


Figura 3.4 – A) Divisão da SN em regiões rostral, medial e caudal. Adaptado de [30]. B) Divisão da SN do hemisfério direito em RmedSNr (*Right medial SNr*), RlatSNr (*Right lateral SNr*), RmedSNc (*Right medial SNc*) e RlatSNc (*Right lateral SNc*). Adaptado de [7]. Representa-se de igual forma para o hemisfério esquerdo.

Diversos estudos *in vivo* sugerem que em doentes de Parkinson existe uma acumulação de ferro em regiões como a SN [31], e o putamen [9].

A doença de Parkinson apresentou diferenças mais pronunciadas nos núcleos da base comparando com o respetivo grupo de controlo (as regiões do cérebro com os mais altos níveis de ferro em indivíduos não-doentes): os níveis de ferro foram elevados no núcleo caudado (por um fator de 2.3) e o globo pálido (por um fator de 2.4), ambos associados a funções motoras [28]. A acrescentar a estas estruturas já mencionadas, que de igual forma estão envolvidas no controlo dos movimentos, foram também inseridas neste estudo, o núcleo rubro e o núcleo caudado. [30,32,33].

3.4 Núcleos da base

Os núcleos da base são parte de uma rede neuronal organizada em circuitos paralelos com elevada relevância para a fisiopatologia do movimento. Assim, um anormal funcionamento

da atividade inibitória de saída dos núcleos da base, dá origem a lentidão de movimentos, como a doença de Parkinson.

Os núcleos da base (figura 3.5) não têm limitação anatômica precisa pois são um grupo de núcleos localizados na zona subcortical. Incluem o corpo estriado (núcleo caudado, putamen e GP) e outros ligados à zona subcortical tais como o *Subthalamic Nucleus* (STN) e a SN.

De entre os circuitos existentes, focamo-nos apenas no circuito com maior importância para o movimento, o circuito motor. Este é responsável pela atividade motora, estabilidade postural daí este circuito estar associado a doenças como a DP. O circuito tem duas vias de entrada, o corpo estriado e o STN e uma via de saída, o GP. [36]

Na DP existe uma diminuição da dopamina que perturba o equilíbrio da atividade dos núcleos da base, tendo como consequência uma atividade excessiva da STN que estimula o GP. O aumento da saída no GP por seu lado faz com que se reduza a ativação neuronal associada ao movimento.

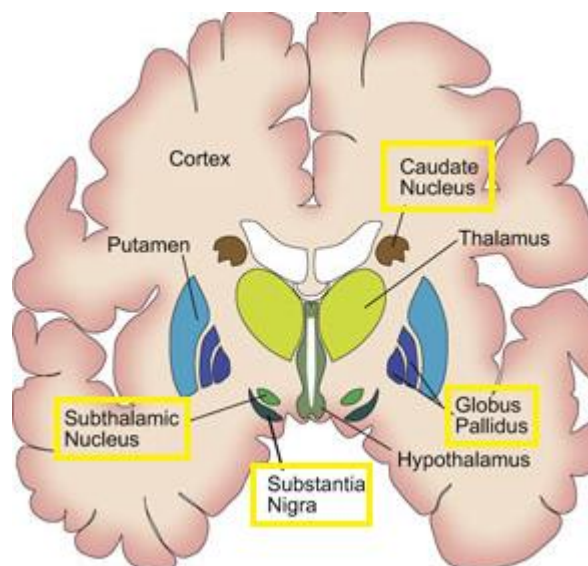


Figura 3.5 – Representação de um corte do cérebro onde se mostra a localização dos núcleos da base e em realce algumas das estruturas estudadas. Adaptado de [37].

3.5 Tremor essencial

Trata-se de uma das doenças neurológicas com maior prevalência [38], cerca de 5% dos indivíduos com mais de 65 anos sofrem desta doença. Manifesta-se por um tremor de ação rápido simétrico ou bilateral [39, 40].

A fisiopatologia ainda não é claramente conhecida [41]. No entanto, estudos patológicos recentes evidenciaram mudanças estruturais que indicam ser uma doença neurodegenerativa, e encontraram um aumento da concentração de ferro nos doentes de ET no GP, SN e núcleo dentado [42].

Os doentes são diagnosticados de acordo com os critérios da *Movement Disorder Society on Tremor* (MDST) e podem ser classificados segundo *The Essential Tremor Rating Assessment Scale* (TETRAS) [6].

3.6 DRPLA

É uma ataxia progressiva tardia rara e hereditária, causada por um defeito num gene (no cromossoma 12) e que resulta numa atrofia no cerebelo e nas suas ligações dentro do sistema nervoso central que controlam o movimento e a coordenação [43,44].

A DRPLA tem uma vasta gama de sintomas que diferem entre pacientes. Da mesma forma alguns pacientes podem experimentar todos os sintomas e outros apenas alguns. Os sintomas incluem demência, perda de memória, contracção muscular de grupos de músculos.

Em relação ao diagnóstico, a doença é facilmente confirmada através de uma análise de sangue identificando a presença do defeito no gene.

3.7 A Neuroimagem

Os avanços em técnicas de imagem médica tornaram possível detetar alterações funcionais e estruturais ocorrentes na DP. Embora a imagiologia não seja ainda o método preferencial para o diagnóstico, pode vir a dar um importante contributo. É particularmente de interesse, o uso da imagiologia como um biomarcador para detetar doenças e monitorizar a sua progressão. As imagens médicas poderão ainda fornecer informação acerca de eventuais complicações da DP e o seu tratamento a longo prazo, permitindo ainda clarificar qual o papel da dopamina no cérebro normal [27].

Imagens de ressonância magnética convencionais (T1,T2) não permitem delimitar com exatidão a SN nem conseguem mostrar qualquer alteração de volume na estrutura da mesma [45]. Outras técnicas têm sido exploradas para uso como potenciais biomarcadores. Entre eles consideram-se o SPECT (*Single Proton Emission Computerised Tomography*) e PET (*Positron Emission Tomography*) que permitem avaliar a disfunção da dopamina do cérebro, a TCS (*Transcranial*

Sonography) no sentido de avaliar alterações estruturais assim como a DTI (*Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging*) [46].

No entanto, diversos estudos têm demonstrado avanços nas técnicas de IRM que já permitem uma melhor visualização da SN, possibilitando a delimitação entre SNpc e SNpr. Falamos então de técnicas de RM não convencionais ou avançadas (figura 3.6), como a imagem estrutural (*Voxel Based Morphometry* - VBM) [47], relaxometria [9], imagem por difusão [48], *magnetization transfer* (MT) [49], imagem de neuromelanina [50] e espectroscopia [51]. Estes estudos sugerem que a IRM tem o potencial de fornecer biomarcadores na SN que podem ser usados para quantificar a patologia e a progressão da doença.

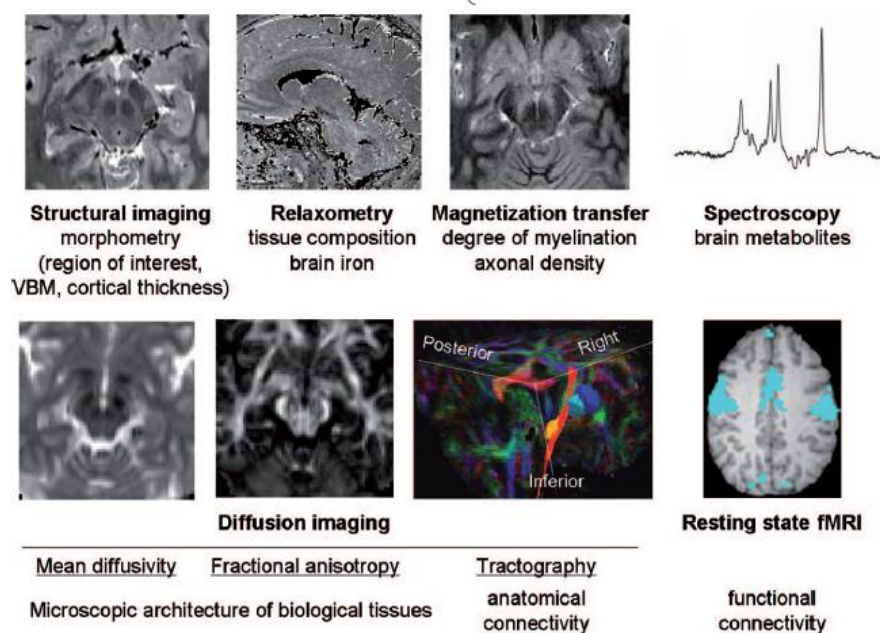


Figura 3.6 – Visão geral das técnicas e respetiva contribuição para a imagem da SN [52].

Um biomarcador ideal para a DP deve possuir as seguintes características: alta sensibilidade e especificidade validadas através de exames neuropatológicos, fácil acessibilidade e baixo custo permitindo monitorizar a progressão da doença sem ser influenciado pela idade do doente, nem pela existência de mecanismos compensatórios ou realização de tratamentos [53].

3.8 Estado de arte

3.8.1 Quantificação do ferro em IRM

A quantificação do ferro em IRM pode ser feita com recurso a diferentes técnicas, como a relaxometria, transferência de magnetização ou a espectroscopia, sendo no entanto a relaxometria a técnica utilizada neste estudo.

O ferro é paramagnético pelo que provoca uma forte redução no tempo de relaxação transversal T_2^* quando se mede o sinal de IRM (normalmente associado ao protão 1H) [32]. Os eletrões desemparelhados do ferro distorcem o campo magnético local, levando a uma perda de coerência de fase que resulta num tempo de relaxação na IRM mais curto o que implica uma redução da amplitude do sinal de IRM.

Existe uma vasta gama de técnicas utilizadas para quantificação do ferro de diversos trabalhos realizados até aos dias de hoje, passando de seguida a citar algumas.

- Baseado em diferenças no tempo de relaxação R_2 ($R_2 = 1/T_2$): uma das técnicas foi a *Field Dependent R_2 Increase*, FDRI. FDRI é a diferença entre as medidas de R_2 obtidas com duas intensidades de campo diferentes, 1,5 T e 0,5 T [4]. Estudo realizados com recurso a esta técnica observaram uma diminuição de ferro na SN no grupo de doentes com idade superior a 60 anos e aumento no grupo de doentes de idade inferior a 60 anos.

- Baseado na fase do sinal de IRM: uma das técnicas é a de *Quantitative Susceptibility Mapping* (QSM) [55]. É um algoritmo que estima a suscetibilidade magnética dos tecidos, baseada na fase do sinal de eco gradiente. Mostrou-se ser um método alternativo ao FDRI [55], e bastante sensível a variações de ferro no cérebro [56]. Outra destas técnicas é a *Susceptibility weighted imaging* (SWI), esta usa informação da fase e da amplitude para gerar o contraste da imagem [27]. Em relação aos resultados mostrou-se que, os valores de perda da coerência de fase na SN não estão correlacionados com a duração de DP, mas correlacionam-se com a UPDRS [57]. Indicando que a quantidade de deposição de ferro na SN pode refletir a gravidade da DP [58]. Tem sido desenvolvida também outra técnica de IRM ponderada na fase da imagem, PADRE, em que a diferença de fase entre a região que se quer estudar e o tecido circundante é selecionada para realçar o contraste entre estas. Escolhendo as diferenças de fase apropriadas, a *Phase difference enhanced imaging* (PADRE), oferece uma variedade de contraste diferentes apenas com uma imagem MRI. [59,60].

- Baseada na quantificação do tempo de relaxação: a técnica de *Partially Refocused Interleaved Multiple Echo*, PRIME. Sequência que produz informação de T_2' (diferença entre o T_2 e T_2^*), e reflete as alterações reversíveis devido à heterogenidade do campo local, e que pode fornecer medidas mais específicas que o T_2 e T_2^* . JM. Graham et al. também concluíram existir a

relações entre o $R2'$ ($R2^*-R2$) no putamen e a duração da doença, uma relação inversa, quanto mais tempo de doença menor o $R2'$ no putamen [61].

Por fim, o estudo longitudinal baseado em imagens ponderadas em $T2^*$. Num estudo com um grupo de doentes de DP e o respetivo controlo, mostra ser a técnica que melhor permite distinguir entre os efeitos concomitantes da evolução normal de envelhecimento e doença ao longo do tempo. $R2^*$ surge aumentada em doentes de Parkinson (estudo *post-mortem*) na SN [62]. Neste estudo também se concluiu existir uma relação entre os valores de $R2^*$ e os indicadores clínicos de severidade em doentes recentes não tratados [7].

Certos estudos demonstram que há zonas que possuem uma maior quantidade de ferro que outras, utilizando a técnica de relaxometria por $R2^*$ através do ajuste de mínimos quadrados [9]. Obteve-se uma correlação entre a quantificação de ferro do grupo de controlo e os valores de $R2^*$ [7,28].

Estudos com recurso a mapas quantitativos de $T1$ e $T2^*$ em estados precoces das DP [63], mostraram que o $T1$ pode ser útil na monitorização da perda neuronal, já o $T2^*$ pode marcar uma maior vulnerabilidade para o desenvolvimento da doença. O $T2^*$ seria um marcador de ferro, e sugere-se que alterações de ferro possam estar presentes anos antes de serem manifestados os sintomas da DP. Este facto também foi apoiado por não ter havido relação entre os dados e o tempo de duração da doença e haver uma baixa correlação encontrada com a pontuação UPDRS. Foi realizada a análise em ambos os casos na SN sem divisão estrutural [10].

Abaixo mostra-se um resumo dos estudos mais relevantes realizados nesta área para a DP.

Autor	Nº de pacientes	Nº de controlos	Intensidade do campo magnético	Resultados obtidos
Martin et al. 2008 [7]	26	13	3 T	Inexistência de relação entre o $R2^*$ e a UPDRS (score motor ≤ 12) e a duração da DP
Ulla Miguel et al. 2013 [9]	14	18	1,5 T	Aumento do $R2^*$ em doentes com a doença há mais de 3 anos na SNc, SNr e putamen. Relação entre o $\Delta R2^*$ e $\Delta UPDRS$ na SNc e SNr

Rossi Maija et al., 2013 [64]	36	21	3 T	Relação entre o R2* e a duração dos sintomas (tremor) no SN medial. Relação entre o GP anterior e a UPDRS
Guangwei Du et al., 2012 [65]	40	29	3 T	Relação entre o R2* e a UPDRS e relação da R2* na SN com a duração da doença
Bartzokis et al., 1999[4]	14	14	0,5T e 1,5T	Correlação entre o aumento da [Fe] e a severidade dos sintomas, com recurso ao FDRI
Wallis et al. 2008 [66]	70	10	3 T	Não foi encontrada correlação da [Fe] com a duração da doença, com recurso a PRIME.
Kosta Paraskevi et al. 2006[67]	40	40	1,5 T	Relação entre o [Fe] no núcleo subtalâmico e a duração da doença, com recurso a T2.
Du Guangwei et al., 2011[68]	16	16	3 T	Não foi encontrada relação entre o R2* e tanto a UPDRS como a duração da doença na SN.
Zhang Jiuquan et al. 2010[59]	40	26	3 T	Correlação entre o T2 no SN e a UPDRS

Tabela 3.1 - Resumo de alguns estudos acerca da evolução da concentração de ferro com a evolução da doença. Aplicados a pacientes com DP, e respectivos resultados obtidos, resultantes da diferença entre pacientes e controlos. Adaptado de [10].

3.8.2 Quantificação de ferro para o ET e a DRPLA

Tendo em conta também estudo como o de Reimão, et al. [69] (uma vez que a neuromelanina armazena ferro e foram trabalhos desenvolvidos no âmbito do mesmo projeto) obtiveram valores medidos de neuromelanina mais baixo no grupo ET do que controlo, mas não significativos, no entanto, técnicas de IRM sensíveis a neuromelanina diferenciaram ET de PD em estado inicial. Mais especificamente, estudos de Benarroch et al [25], observaram aumento da concentração de ferro nos doentes de ET em relação ao grupo de controlo no globo pálido SN e núcleo dentado direito.

Novellino et al [70], concluiu um aumento da concentração de ferro em doentes de ET em comparação com o grupo de controlo com recurso a medições de valores de T2*. Estes aumentos foram encontrados na bilateralmente no globo pálido, na SN e no núcleo dentado direito. Nos

estudos de Benarroch et al [25], também chegou às mesmas conclusões e observaram aumento da concentração de ferro em doentes de ET exatamente nas mesmas estruturas.

Em relação ao DRPLA foi observado um elevado sinal no GP em imagens de T2*, num estudo de uma família em que se pretendeu clarificar as características clínicas e neurorradiológicas da doença. Esta alteração sugere uma perda neuronal característica desta patologia. [71]

4

Materiais e Métodos

Neste capítulo será abordada a metodologia utilizada neste estudo. Desde a caracterização da amostra em estudo, o protocolo de aquisição de imagens de RM, assim como a interface e processamento a que as imagens de RM foram sujeitas, por fim as técnicas de segmentação das ROI estudadas.

4.1 Caracterização da amostra

O presente estudo está englobado num projeto de Doutoramento em Imagiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, intitulado “Ressonância Magnética com Tensores de Difusão na Doença de Parkinson e outras síndromas parkinsonianas, cumprindo todos os procedimentos éticos e legais requeridos. Todos os doentes foram recrutados da Unidade de Doenças do Movimento do Centro Hospitalar Lisboa Norte, EP – Hospital de Santa Maria (HSM), no âmbito do projeto de Doutoramento em Imagiologia da Dra. Sofia Reimão.

A amostra em estudo é constituída por cinco grupos, quatro grupos com doenças do movimento e um grupo de voluntários saudáveis, grupo de “Controlo”.

No grupo de “Controlo” foram selecionados indivíduos sem doenças do movimento.

Os grupos de doentes com doenças do movimento dividem-se em dois grupos de doentes da doença de Parkinson, um de doentes recentemente diagnosticados e que nunca tomaram qualquer medicação anti-parkinsoniana, (- o grupo “DP de novo”), um segundo grupo de doentes de Parkinson constituído por doentes com evolução da doença entre 2 e 5 anos antes do início do estudo, (- “DP 2 a 5”); Um grupo de doentes de tremor essencial, (- “Tremor Essencial”) e um grupo de doentes de DRPLA, (- “DRPLA”).

Critérios de inclusão:

1. Doentes com o diagnóstico de DP de acordo com os critérios da *United Kingdom Brain Bank Criteria* (UKBBC) [72]. Foram incluídos dois grupos de doentes:
 - a. Um grupo com diagnóstico inicial de DP e nunca tendo tomado medicação anti-parkinsoniana;
 - b. Um segundo grupo de doentes com DP, tendo decorrido pelo menos 2 anos após diagnóstico e menos de 5 anos de evolução da doença.
2. Doentes com o diagnóstico de Tremor Essencial de acordo com os critérios da *Movement Disorder Society on Tremor* [73].
3. Controlos sem doenças do movimento, recrutados de forma voluntária e emparelhados quanto ao sexo e idade.
4. Os doentes com DRPLA foram incluídos após o estudo de um doente e a sua família, com confirmação genética do diagnóstico.

Todos os indivíduos do estudo deram o seu consentimento informado e o estudo foi aprovação pela Comissão de Ética para a Saúde do HSM.

Critérios de exclusão:

Existência de qualquer contra-indicação para a realização de RM em aparelho de alto campo (3.0T), demência e doenças psiquiátricas.

Este estudo teve a participação de 47 indivíduos, na tabela abaixo apresentam-se alguns dados clínicos relevantes, encontrando-se os restantes nos anexos 1,2,3,4 e 6.

Grupo	Total de indivíduos	Sexo (m/f)	Idade (anos)	UPDRS (total)
DP de novo	12	8/2	67 ± 6	47,0 ± 14,7
DP 2 a 5	10	5/7	63 ± 12	44,7 ± 27,2
Tremor Essencial	13	5/8	70±12	-
DRPLA	2	1/1		
Controlo	10	6/4	61 ± 8	8,1 ± 21,4

Tabela 4.1 – Resumo de dados clínicos revelantes da amostra em estudo.

4.2 Protocolo de aquisição de imagens de RM

Todas as imagens utilizadas neste estudo foram fornecidas pelo Hospital de Santa Maria e pelo Hospital Cruz Vermelha, tendo as aquisições dos exames sido realizadas entre 2011 e 2014.

As imagens de RM foram adquiridas utilizando equipamentos de RM *Philips* 3.0 T. O procedimento para a avaliação da DP envolve a aquisição de diferentes sequências de imagens (DTI, ponderadas em T1, entre outras) no entanto para este trabalho recorre-se apenas a imagens ponderadas em T2*. As imagens ponderadas em T2* foram adquiridas com a sequência de aquisição eco de gradiente com aquisição de múltiplos ecos, no protocolo utilizado foram 7 ecos. Na tabela abaixo encontra-se os parâmetros do protocolo de aquisição.

Sequência	TR (ms)	TE (ms)	Δ TE (ms)	Nº de cortes	FOV (mm ³)	Matriz de Aquisição	Espessura do corte (mm)	Flip angle (°)
GE	1406	13, 816	4,7	28	240x180x139	268x160	4	18

Tabela 4.2 – Parâmetros do protocolo de aquisição das imagens de RM em estudo.

O tempo total de aquisição de todas as sequências foi de 45 minutos, e o tempo da sequência em estudo foi de aproximadamente de 3 minutos e 49 segundos.

Para os grupos de “DP de novo”, “DP 2 a 5” e “Controlo”, foram adquiridas IRM em diferentes instantes, a primeira imagem, passados dois meses (apenas para o grupo “DP de novo”, para estudar o efeito terapêutico, aspeto explicado mais à frente), seis meses e por fim 1 ano de modo a se poder estudar a evolução do valor de T2* com a DP. Em relação aos dois grupos restantes (“Tremor Essencial” e “DRPLA”) foi feita apenas uma aquisição para comparação com as outras doenças do movimento e os controlos nas diferentes ROI.

4.3 Processamento das imagens

Após a aquisição das IRM estas foram processadas através de uma interface em *software* MatLab desenvolvida em trabalho anterior, pela Mestre Sara Ferreira [10], que permite a quantificação do tempo T2*. Esta foi sofrendo alterações na secção da “Segmentação Manual” de modo a ir adaptando às medidas feitas, como o caso do GP ou dos doentes de DRPLA, em que foi necessário alterar e acrescentar ROI. Mais à frente será explicada esta questão.

Primeiramente, nos estudos da concentração de ferro na SN, a interface não sofreu alterações relevantes, a única alteração foi permitir abrir imagens em formato *Neuroimaging Informatics Technology Initiative* (NIfTI), como se mostra na figura 4.1.

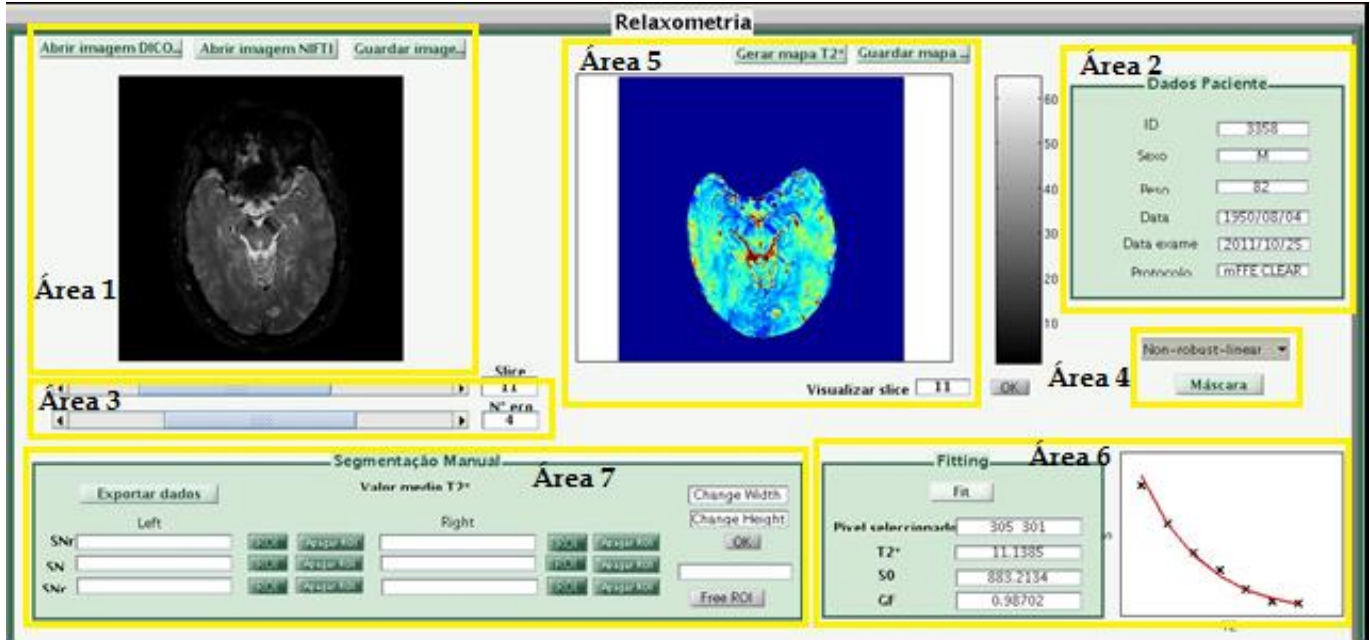


Figura 4.1 – Ilustração da interface para quantificação do ferro na SN desenvolvida em MatLab, como um exemplo de um sujeito em estudo, onde estão destacadas as diferentes áreas de estudo que estão desenvolvidas abaixo.

Assim, a IRM é aberta no formato *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM) ou NIfTI aparecendo na **área 1**, (a imagem pode também ser guardada, em “guardar imagem”). Ao mesmo tempo surgem os dados do paciente na **área 2**. A interface permite também ao utilizador escolher e visualizar o corte, “Slice” e o número de eco “Nº eco” que pretende visualizar, **área 3**.

De seguida, é escolhido o tipo de ajuste ao decaimento exponencial que se pretende, (Não robusto linear, robusto linear, não robusto não linear e robusto não linear), sendo que para utilização de algoritmos robustos é necessário o sistema operativo LUNIX, enquanto que os não robusto estavam disponíveis na interface Matlab, no sistema operativo Windows. Para os estudos em questão devido ao sistema operativo utilizado (Windows), não foi utilizado o algoritmo “robusto linear” como anteriormente [10], mas sim o método “não robusto linear”, **área 4**.

Foi desenhada uma máscara de modo a reduzir o tempo de processamento, pois exclui do cálculo as regiões não abrangidas pela máscara, **área 4**. Posteriormente gerou-se o mapa de T2*, aguardando-se a respetiva imagem, na **área 5**.

De forma a avaliar a qualidade do ajuste e o valor de T2* num *pixel* específico, é possível ao utilizador seleccionar o *pixel* onde pretende obter essas informações na **área 6**. A qualidade do ajuste foi definida através do coeficiente de determinação R², sendo considerada a diferença entre o valor esperado, resultante do ajuste, e o valor obtido, resultante do mapa real.

A segmentação manual de estruturas é então realizada através da marcação de ROI, onde é apresentado um valor médio de intensidade dos pixéis para cada área, com o respetivo desvio padrão associado **área 7**. Também permite inserir as medidas da ROI e fazer uma “Free ROI”. Este tópico será abordado no próximo sub-capítulo.

4.4 Marcação das ROI's

4.4.1 Estudos na SN

A marcação das ROI's na SN foi realizada para quatro grupos da amostra, o “Controlo”, “DP de novo”, “DP 2 a 5” e “Tremor Essencial”.

Esta região foi dividida em três sub-regiões da SN equidistantes: a SN rostral (SNr), SN medial (SNm) e SN caudal (SNc), marcadas nos dois hemisférios do cérebro, direito e esquerdo, o que corresponde as 3 ROI de cada hemisfério por sujeito, tal como sugerido no estudo de Vaillancourt et. al. [30].

Nas imagens ponderadas em T2* a SN é facilmente identificada como uma banda hiperintensa acima do núcleo rubro. Assim, identificou-se o corte onde o núcleo rubro e núcleo subtalâmico estavam mais evidenciados, e fez-se a marcação das três ROI da SN no corte imediatamente abaixo, onde a SN é mais visível, e no eco que permitia uma melhor visualização das estruturas, maioritariamente o eco nº4 (figura 4.2). Nesse corte, por vezes ainda se visualizava o núcleo rubro, no entanto, pouco visível. Nos anexos de 1 a 4, encontra-se a informação acerca da visualização do núcleo rubro na marcação da SN.

Apesar deste cuidado, é possível que o STN não tenha sido excluído na marcação das ROI da SN.

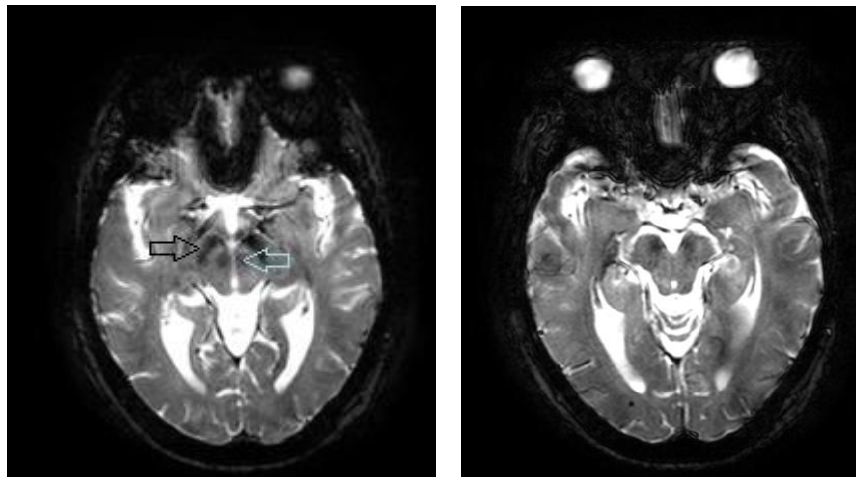


Figura 4.2 – Exemplo da seleção do corte para marcação da ROI onde em A) se mostra o corte onde o núcleo rubro (seta azul) e núcleo subtalâmico (seta preta) estão mais evidenciados, e em B) o corte imediatamente abaixo onde se fez a marcação das ROI's

A interface desenvolvida garante a igual dimensão de todas as ROI na forma de elipse neste estudo a dimensão escolhida foi 4 pixels x 4 pixels de diâmetro, sem que as três ROI não se intersectassem. Nas imagens adquiridas 1 *pixel* corresponde a uma área de $0.43 \times 0.43 \text{ mm}^2$. Cada ROI tem portanto uma área de 2.3 mm^2 .

As ROI foram marcadas manualmente na imagem ponderadas em T2*, obtendo-se a média de T2* estimada dos voxels contidos na ROI e o seu desvio padrão, figura 4.3.

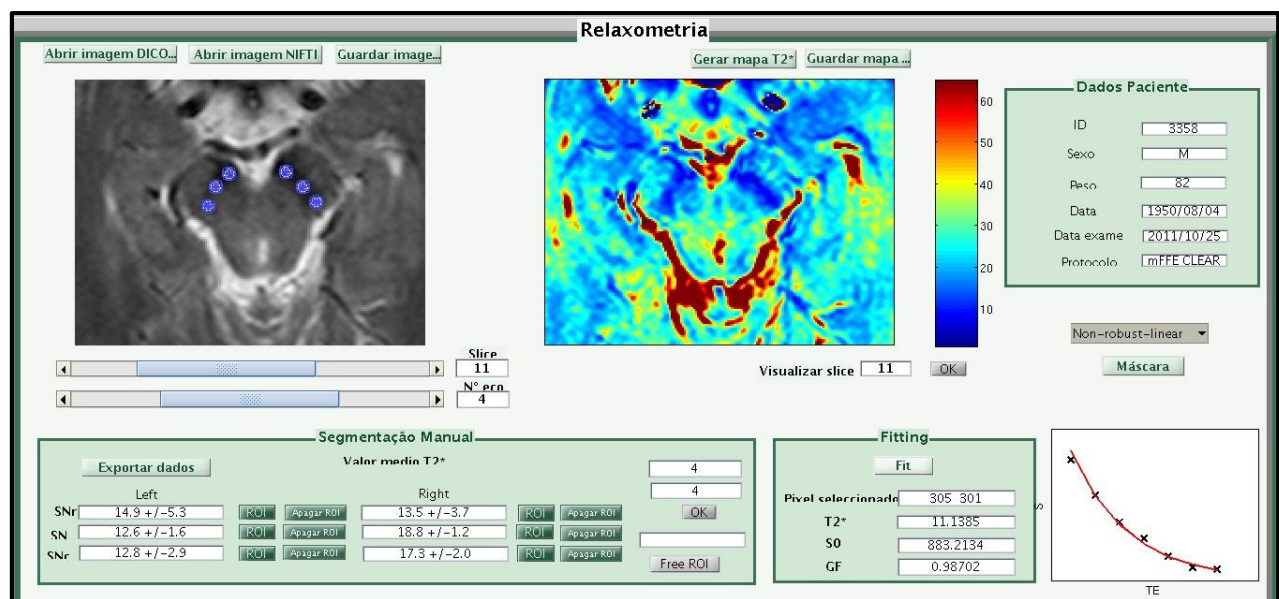


Figura 4.3 – Ilustração da interface com as ROI marcadas e a informação recolhida.

Como se visualiza acima as ROI são marcadas na imagem ponderadas em T2* (área 1) e não nos mapas (área 5), pois a marcação nesta poderia levar a viés dos resultados.

4.4.2 Estudo no GP

A marcação das ROI no GP foi apenas realizada para três grupos da amostra, o “Controlo”, “DP de novo” e “Tremor Essencial”. Foi então necessário criar uma nova interface com base na anterior que permitisse a marcação de ROI no GP, como se mostra abaixo, figura 4.4. Todos os dados encontram-se no anexo 5.

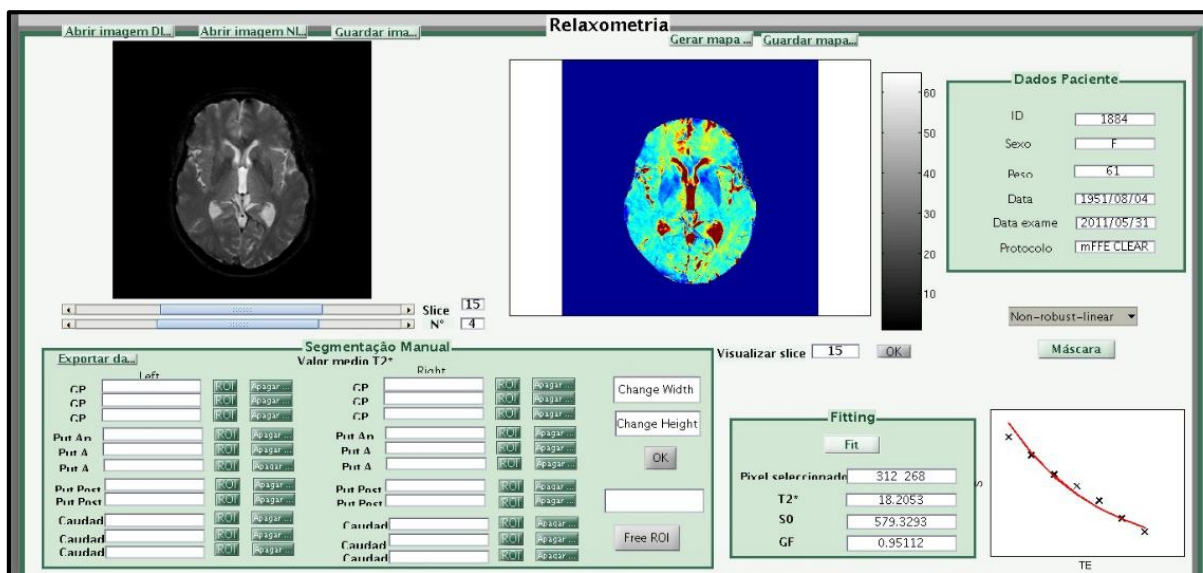


Figura 4.4 – Ilustração da interface em MatLab para a marcação das ROI no GP com uma aplicação num sujeito em estudo.

Tal como se procedeu na SN, no caso do GP foi dividido em três sub-regiões da GP equidistantes: a GP rostral (GPr), GP medial (GPm) e GP caudal (GPC), marcadas nos dois hemisférios do cérebro, direito e esquerdo, o que corresponde a 3 ROI's de cada hemisfério por sujeito, seguindo o procedimento de marcação do estudo de Vaillancourt et al.[30], figura 4.5.

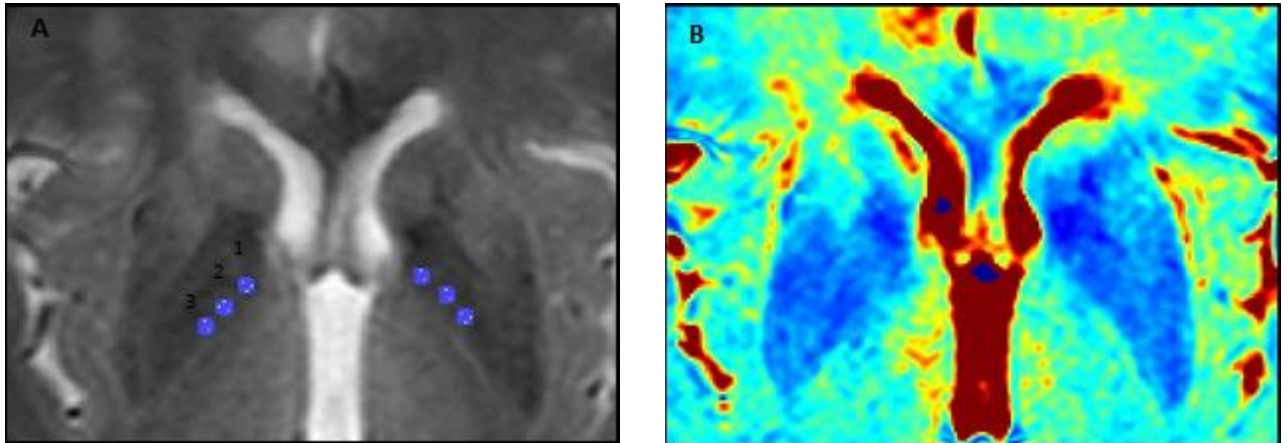


Figura 4.5 – Ilustração da marcação das ROI's no GP na imagem ponderada em T2*. Em 1 a marcação do GPr, em 2 a marcação do GPm e em 3 a marcação do GPC. A), e o respectivo mapa de T2* em B).

O GP é uma estrutura que se consegue visualizar nas imagens ponderadas em T2* como região hiperintensa. Identificou-se o corte onde este era mais visível e fez-se a marcação como mostra a figura acima.

A dimensão escolhida de modo a não haver intersecção das elipses foi de 2 pixels x 2 pixels de diâmetro.

4.4.3 Estudo da família com DRPLA

Para o estudo de DRPLA, foram marcadas 6 ROI por hemisfério do cérebro, em 6 regiões diferentes, como, núcleo dentado, núcleo rubro, núcleo subtalâmico, GP, núcleo caudado e núcleo lenticular. Assim, foi criada uma nova interface com os modelos anteriores adaptada à marcação de ROI deste estudo, a nova versão da interface para o estudo da DRPLA mostra-se na figura 4.6.

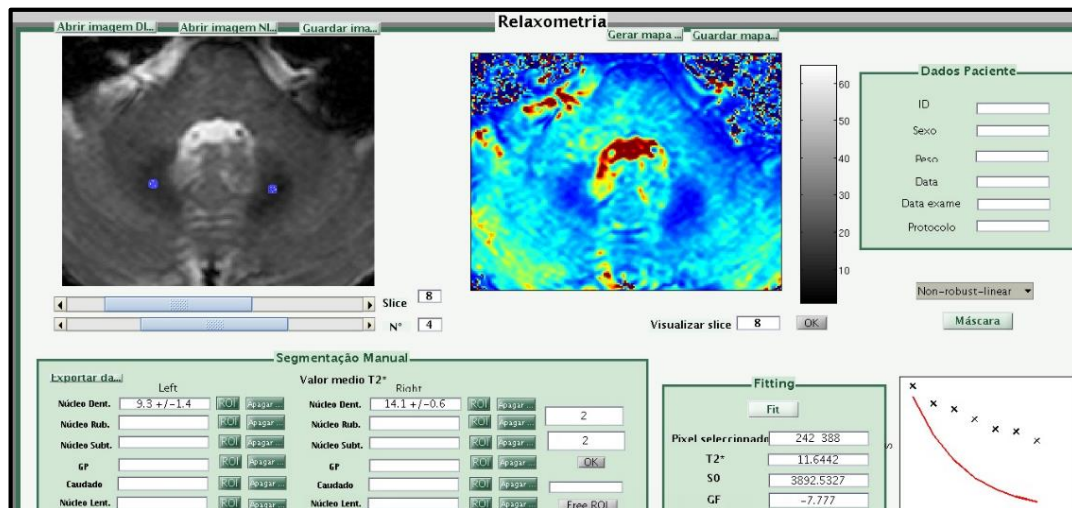


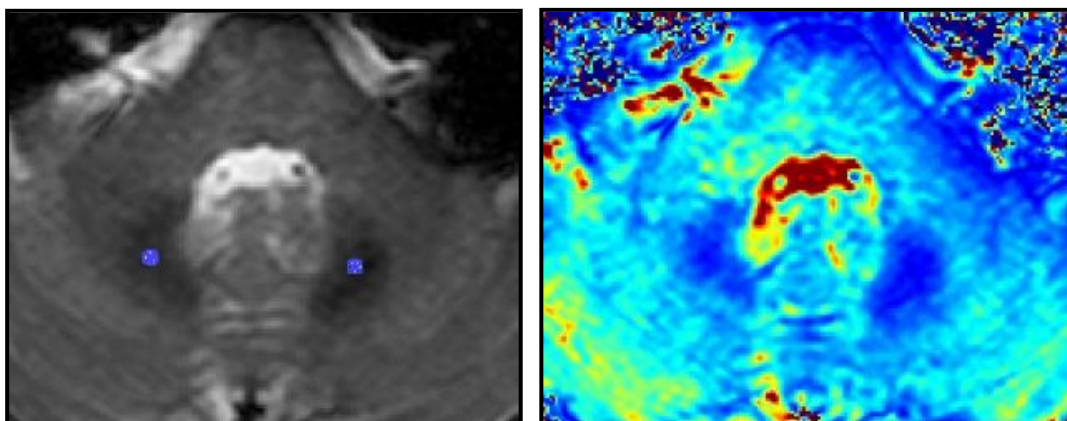
Figura 4.6 – Ilustração da interface para o estudo da DRPLA, com um exemplo da marcação da ROI no núcleo dentado.

Para este estudo existem ROI que puderam ser marcadas no mesmo corte e outras que tiveram de se marcar no corte acima ou abaixo por ser mais visível a estrutura em estudo, esta informação encontra-se no anexo 6.

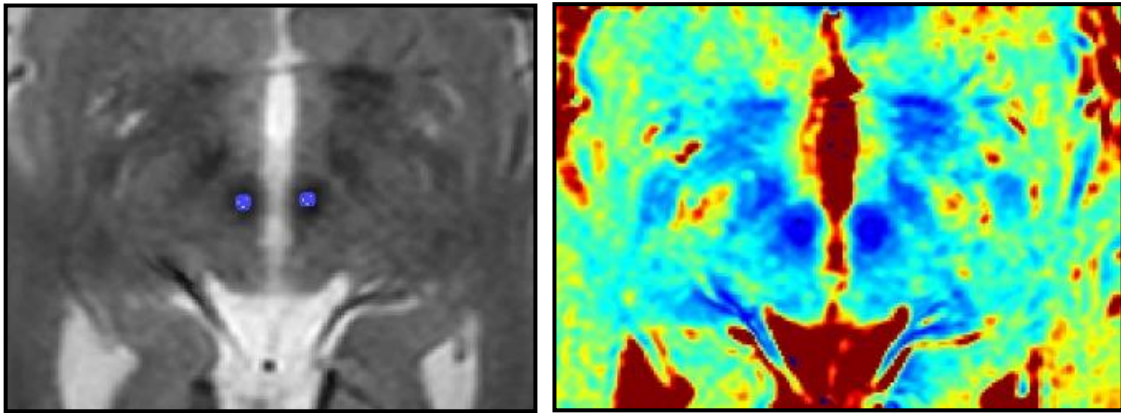
Acerca do diâmetro das ROI, estas tinham 2 pixels x 2 pixels para todas as regiões marcadas.

Na tabela abaixo é apresentada a marcação das 6 ROI por ordem de corte em que são marcadas, do menor para o maior.

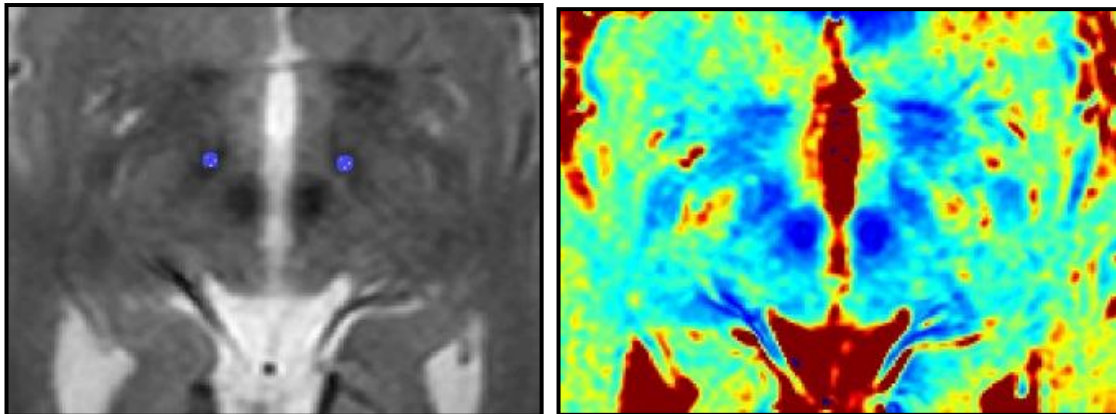
Marcação das ROI no núcleo dentado



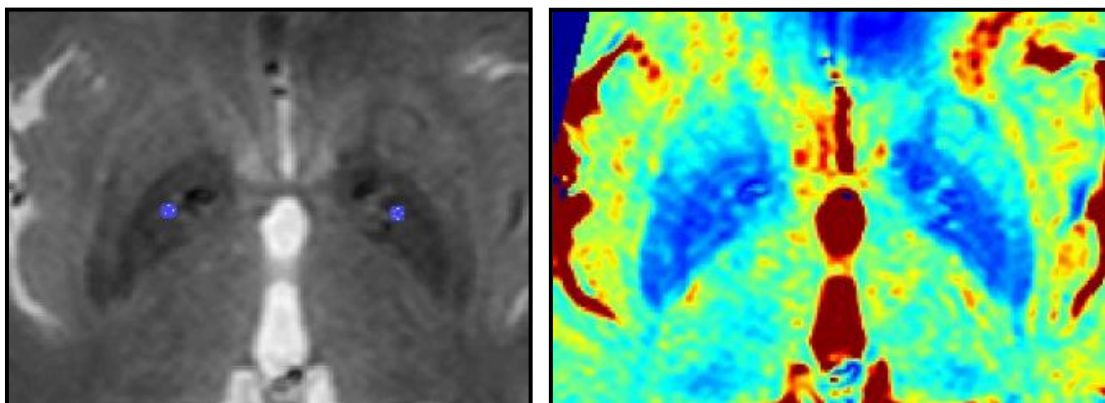
Marcação das ROI no núcleo rubro



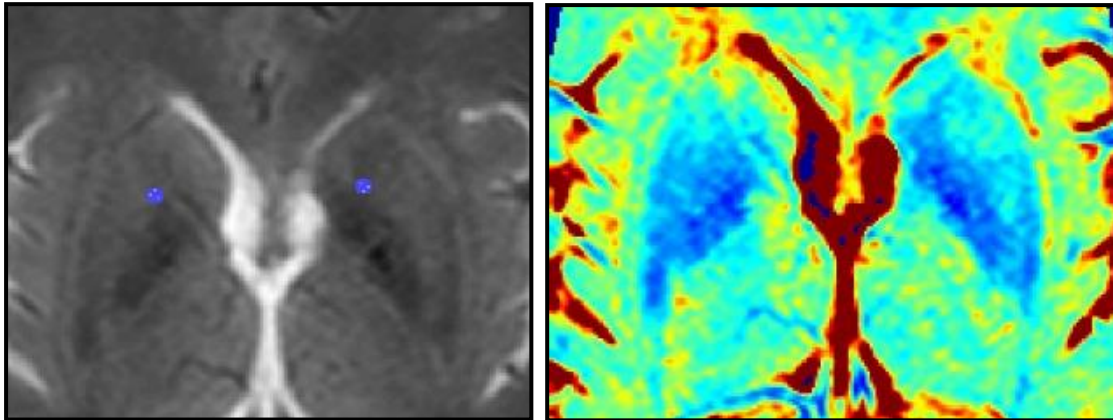
Marcação de ROI no núcleo subtalâmico



Marcação das ROI no GP



Marcação de ROI no núcleo lenticular



Marcação da ROI no núcleo caudado

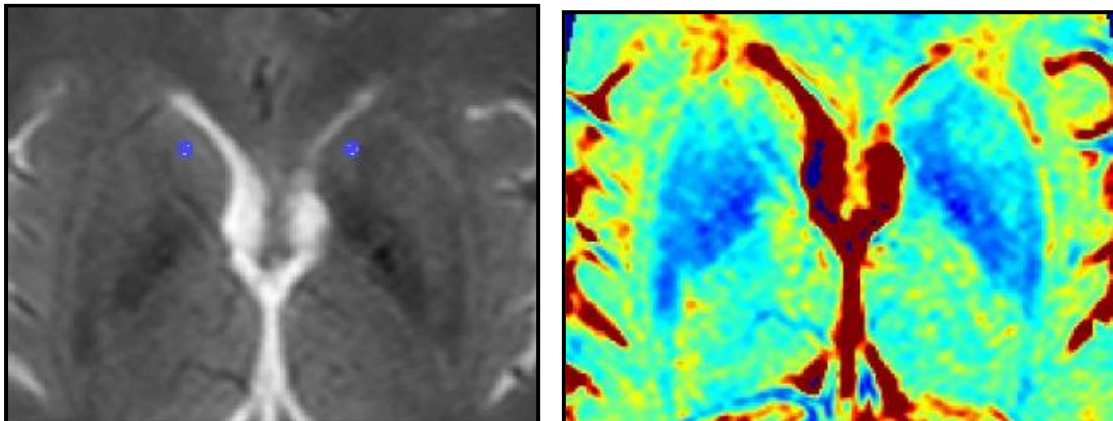


Tabela 4.3 – Demonstração da marcação das ROI no estudo da DRPLA.

4.5 Análise Estatística e Metodologias

A análise estatística neste estudo teve como objetivo concluir se existem diferenças estatisticamente significativas entre medianas dos valores de $T2^*$ obtidos para as diferentes aquisições e grupos, assim como nos restantes estudos realizados.

Foram realizados 5 estudos:

1. Comparação do valor de $T2^*$ na SN entre os grupos, “Controlo”, “DP 2 a 5”, “DP de novo” e “Tremor Essencial”. Foram utilizados os dados relativos à 1ª aquisição.

2. Estudo de efeito terapêutico nos doentes de Parkinson de novo. O estudo do efeito terapêutico envolveu a comparação entre a 1^a aquisição e a aquisição 2 meses após o início da medicação de um grupo de doentes, “DP de novo”.
3. Este estudo envolve uma comparação entre os resultados obtidos para os grupos com doença de Parkinson entre 2 e 5 anos (“DP 2 a 5”), os doentes de novo (“DP de novo”) e um grupo de pacientes saudáveis (“Controlo”) em diferentes aquisições. A aquisição após 2 meses já não foi incluída pois foi testada no ponto anterior. Em seguida apresenta-se a tabela com a amostra em cada grupo por aquisição.

	1 ^a aquisição	Aquisição após 2 meses	Aquisição após 6 meses	Aquisição após 1 ano
	Nº da amostra	Nº da amostra	Nº da amostra	Nº da amostra
DP 2 a 5	10	0	7	7
DP de novo	12	3	7	8
Controlo	10	0	6	7

Tabela 4.4 – Dimensão da amostra para cada um dos grupos e cada momento de aquisição, no estudo para a doença de Parkinson.

4. Comparação do valor de T2* no GP entre doentes de Parkinson de novo, tremor essencial e sujeitos saudáveis. Foram utilizados apenas dados de 1^aaquisição.
5. Comparação do valor de T2* entre a família com DRPLA e o grupo de Controlo para todas as ROI selecionadas.

O método de organização dos dados foi por ID do paciente, grupo a que pertence, momento da aquisição, lado da medição do T2* (direito ou esquerdo), região da SN (rostral, medial e caudal) ou região do GP (rostral, medial e caudal), tendo sido registado o valor médio de T2* estimado em cada um destes casos.

Esta foi realizada através do *software* R (versão 3.1.1) pela implementação de *scripts* adequados aos estudos e testes em análise.

Definem-se dois tipos de testes, os teste paramétricos e os testes não paramétricos. Os testes utilizados neste estudo foram os testes não paramétricos por se tratar de uma amostra reduzida. Para o recurso a testes paramétricos seria necessário que a amostra seguisse uma

distribuição normal. As amostras foram consideradas independentes, tendo-se recorrido sempre ao teste de Kruskal-Wallis, com realização de testes post-hoc com correção de Bonferroni [74,75]

Para um teste de hipóteses clássico é necessário definir um nível de significância (α), de forma a determinar se a hipótese nula é rejeitada (H_0) ou se tomamos a hipótese alternativa (H_A) como verdadeira. Definido-se um intervalo de confiança de 95%, ou seja, $\alpha=0,05$, assim, se o p-value resultante do teste for inferior a 0,05 a diferença é considerada estatisticamente significativa, caso contrário se p-value $> 0,05$ a diferença não é estatisticamente significativa.

5

Resultados Estatísticos

Depois de realizada a marcação das ROI, as médias dos valores de T2* obtidos foram exportados para um ficheiro *Excel*, com os valores para todas as regiões estudadas e os respetivos desvios padrão. Como já referido, em anexo encontra-se toda a informação acerca de grupos e valores obtidos para as aquisições.

Todas as ROI foram confirmadas pela médica especialista de modo a garantir a sua correta marcação, pelo que, decidiu-se excluir para a aquisição de 6 meses 1 indivíduo do grupo “DP 2 a 5” (indivíduo 19) pela imagem possuir artefactos de movimento que impossibilitam a correta medição dos valores de T2*

No anexo 7 encontram-se outros testes estatísticos não apresentados neste capítulo.

5.1 Comparação do valor de T2* na SN entre os grupos, “Controlo”, “DP 2 a 5”, “DP de novo” e “Tremor Essencial”.

Este estudo envolve apenas uma comparação entre os resultados obtidos para a primeira aquisição para os grupos com doença de Parkinson entre 2 e 5 anos (“DP 2 a 5”) com 9 pacientes (foram retirados dados de 1 paciente pela imagem possuir artefactos de movimento), os doentes de novo (“DP de novo”) com 12 pacientes, os doentes de tremor essencial (“Tremor Essencial”) com 13 pacientes e um grupo de pacientes saudáveis (“Controlo”) com 10 sujeitos.

Em todos os testes abaixo mencionados a amostra é a descrita acima, tendo-se considerado haver diferenças significativas sempre que $p\text{-value} < 0,05$.

O estudo tem como objetivo perceber se existem diferenças significativas na SN entre:

- Os vários grupos incluindo os grupos de doentes e de controlo;
- As três sub-regiões estudadas nos doentes e controlo, SNr, SNm e SNC.

5.1.1 Teste de comparação da média de T2* na SN:

Foram comparados todos os grupos entre si, sem particularizar as sub-regiões da SN. O *p-value* geral do teste foi de $8,97 \times 10^{-4}$, confirmando a existência de diferenças significativas entre grupos.

T2*(ms) na SN por Grupo					
	Mediana	Range	Comparação	<i>p-value</i>	Sig.
Controlo DP 2 a 5 DP de novo Tremor Essencial	22.0	23.7	Controlo-DP 2 a 5	0.020	*
	16.7	26.3	Controlo-DP de novo	1.000	
	23.1	49.3	Controlo-Tremor Essencial	1.000	
	22.0	39.5	DP 2 a 5-DP de novo	9.6×10^{-4}	*
			DP 2 a 5-Tremor Essencial	3.2×10^{-3}	*
			DP de novo-Tremor Essencial	1.000	

*-Diferença estatisticamente significativa

Tabela 5.1 – Resultados estatísticos obtidos para a comparação da média de T2* na SN.

Como se verifica pela tabela acima, foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos “Controlo-DP 2 a 5” com um *p-value* de 0,020, “DP 2 a 5-DP de novo” com um *p-value* de 9.6×10^{-4} , e “DP 2 a 5-Tremor Essencial” com um *p-value* de 3.2×10^{-3} . A mediana de T2* na SN encontra-se curiosamente maior no grupo “DP de novo”, e menor no grupo “DP 2 a 5”, esperava-se uma mediana maior no “Controlo”. No entanto pelo *range* é muito evidente que o grupo de “Controlo” é aquele que apresenta uma menor variação nos valores de T2* obtidos, pelo contrário, no grupo “DP de novo” o *range* está muito aumentado.

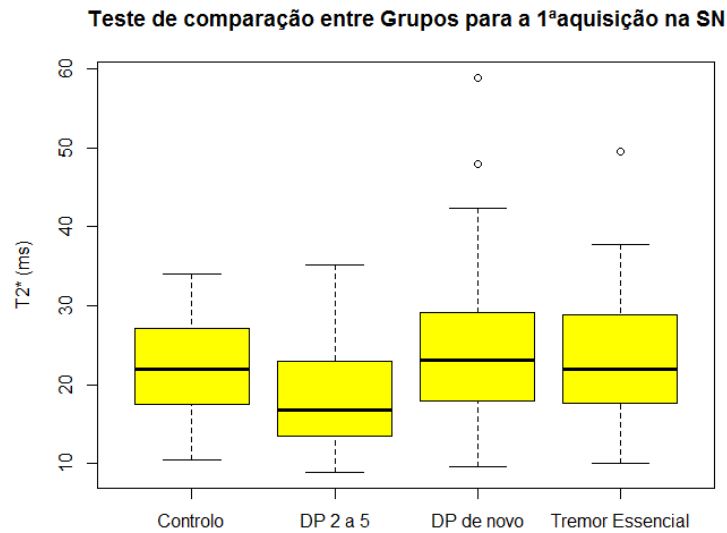


Gráfico 5.1 – Teste de comparação entre grupos para a 1ª aquisição na SN, onde se mostra que o DP 2 a 5 é o grupo com menor mediana de T2*.

5.1.2 Teste de comparação da média de T2* entre as regiões da SN

Este teste foi feito com comparação entre todas as regiões, caudal, medial e rostral, sem ter em conta os grupos. O *p-value* deste teste foi de 1.454×10^{-12} , sugestivo de diferenças entre regiões.

T2*(ms) na SN por Região					
	Mediana	Range	Comparação	<i>p-value</i>	Sig.
Caudal	26.4	48.8	Caudal-Medial	$4,2 \times 10^{-5}$	*
Medial	21.1	29.4	Caudal-Rostral	0.000	*
Rostral	17.5	28.1	Medial-Rostral	$4,7 \times 10^{-4}$	*

*-Diferença estatisticamente significativa

Tabela 5.2 – Resultados estatísticos obtidos para a comparação da média de T2* entre as regiões da SN.

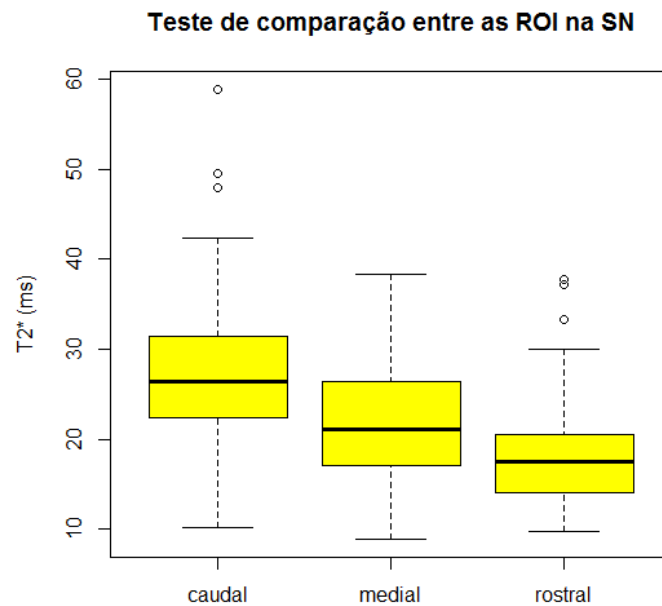


Gráfico 5.2 – Teste de comparação entre as três regiões da SN.

A mediana de T2* na região “caudal” é maior em relação às restantes, pelo contrário encontra-se menor na região “rostral”. O mesmo acontece na dispersão dos dados, apresentam uma menor gama na região “rostral” e maior na região “caudal”. Foram encontradas diferenças muito significativas entre todas as regiões em estudo.

Testando cada região individualmente, apenas se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos “DP 2 a 5-DP de novo” nas regiões “medial” (com um p -value de $4,7 \times 10^{-1}$) e região “caudal” com um p -value de $2,1 \times 10^{-2}$ (como se mostra nas tabelas abaixo).

T2*(ms) na região “medial” por Grupo					
	Mediana	Range	Comparação	p -value	Sig.
Controlo	22.4	18.9	Controlo-DP 2 a 5	0.054	
DP 2 a 5	15.1	26.3	Controlo-DP de novo	1.000	
DP de novo	23.2	28.7	Controlo-Tremor Essencial	1.000	
Tremor Essencial	21.2	24.8	DP 2 a 5-DP de novo	0.023	*
			DP 2 a 5-Tremor Essencial	0.054	
			DP de novo-Tremor Essencial	1.000	

*-Diferença estatisticamente significativa

Tabela 5.3 – Resultados estatísticos obtidos para a comparação entre grupos na região medial da SN.

T2*(ms) na região "caudal" por Grupo					
	Mediana	Range	Comparação	p-value	Sig.
Controlo	26.7	16.4	Controlo-DP 2 a 5	0.393	
DP 2 a 5	22.0	33.6	Controlo-DP de novo	1.000	
DP de novo	28.5	47.8	Controlo-Tremor Essencial	1.000	
Tremor Essencial	26.8	32.8	DP 2 a 5-DP de novo	0.012	*
			DP 2 a 5-Tremor Essencial	0.117	
			DP de novo-Tremor Essencial	1.000	

*-Diferença estatisticamente significativa

Tabela 5.4 – Resultados estatísticos obtidos para a comparação entre grupos na região caudal da SN.

Por outro lado, ao testar cada grupo separadamente para tentar verificar onde se registavam diferenças significativas, encontraram-se para o grupo "Controlo" diferenças estatisticamente significativas entre todas as regiões, como se mostra abaixo.

O *p-value* deste teste é de $2,1 \times 10^{-2}$.

T2*(ms) na SN por Região para o grupo "Controlo"					
	Mediana	Range	Comparação	p-value	Sig.
Caudal	26.7	16.4	Caudal-Medial	0.044	*
Medial	22.4	18.9	Caudal-Rostral	0.000	*
Rostral	16.8	19.6	Medial-Rostral	7.0×10^{-3}	*

*-Diferença estatisticamente significativa

Tabela 5.5 – Resultados estatísticos obtidos para a comparação entre regiões da SN no grupo "Controlo".

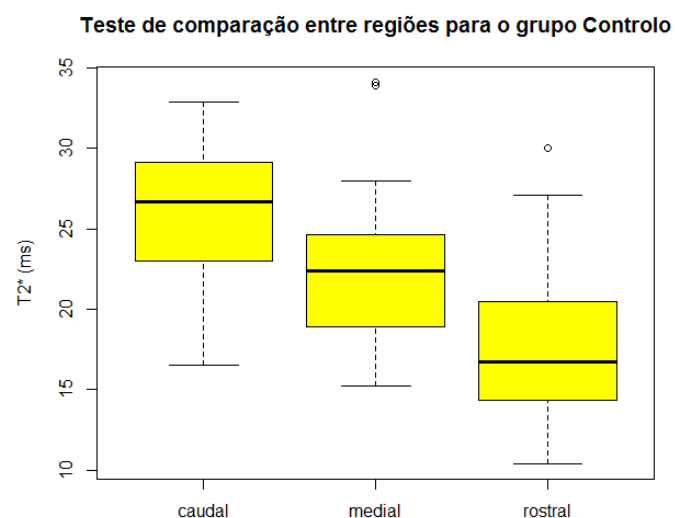


Gráfico 5.3 – Teste de comparação entre as três regiões da SN para o grupo "Controlo".

Para o grupo “DP de novo” os resultados mostram-se abaixo. O *p-value* para este teste foi de 6.59×10^{-5} .

T2*(ms) na SN por Região para o grupo “DP de novo”					
	Mediana	Range	Comparação	<i>p-value</i>	Sig.
Caudal	28.5	47.8	Caudal-Medial	0.031	*
Medial	23.2	28.7	Caudal-Rostral	1.2×10^{-5}	*
Rostral	18.7	20.6	Medial-Rostral	5.4×10^{-2}	

*-Diferença estatisticamente significativa

Tabela 5.6 – Resultados estatísticos obtidos para a comparação entre regiões da SN no grupo “DP de novo”.

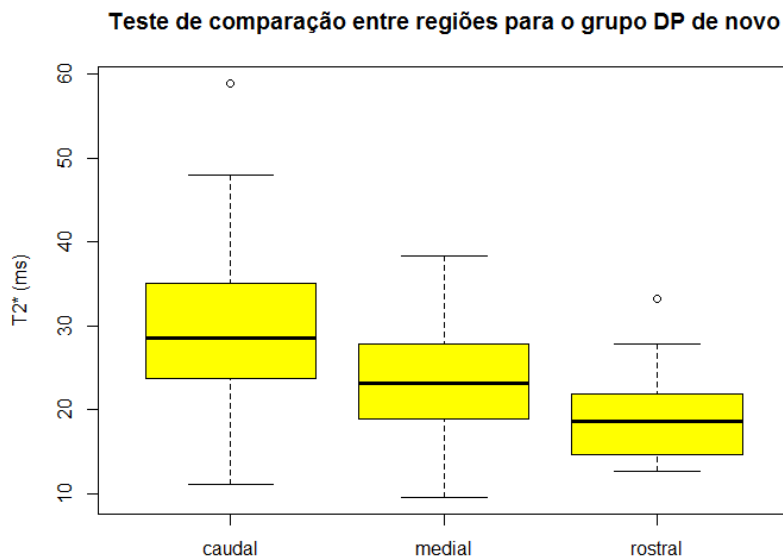


Gráfico 5.4 – Teste de comparação entre as três regiões da SN para o grupo “DP de novo”.

De igual forma se registou medianas mais elevadas na região “caudal” seguida da “medial” e “rostral”.

No caso do grupo “DP 2 a 5” não é encontrada diferença estatisticamente significativa entre nenhuma das regiões, o que mostra haver maior uniformidade entre as regiões do que nos outros grupos, anexo 7.

5.1.3 Teste de comparação da média de T2* de regiões da SN no grupo “Tremor Essencial”

Neste teste foram comparadas as três regiões entre si, mas apenas para o grupo de “Tremor Essencial”. O *p-value* para este teste foi de $2,75 \times 10^{-4}$.

T2* (ms) na SN por Região para o grupo “Tremor Essencial”					
	Mediana	Range	Comparação	<i>p-value</i>	Sig.
Caudal	26.8	32.8	Caudal-Medial	6.95×10^{-2}	
Medial	21.2	24.8	Caudal-Rostral	7.2×10^{-5}	*
Rostral	17.7	27.7	Medial-Rostral	9.59×10^{-2}	

*-Diferença estatisticamente significativa

Tabela 5.7 – Resultados estatísticos obtidos para a comparação entre regiões da SN no grupo “Tremor Essencial”.

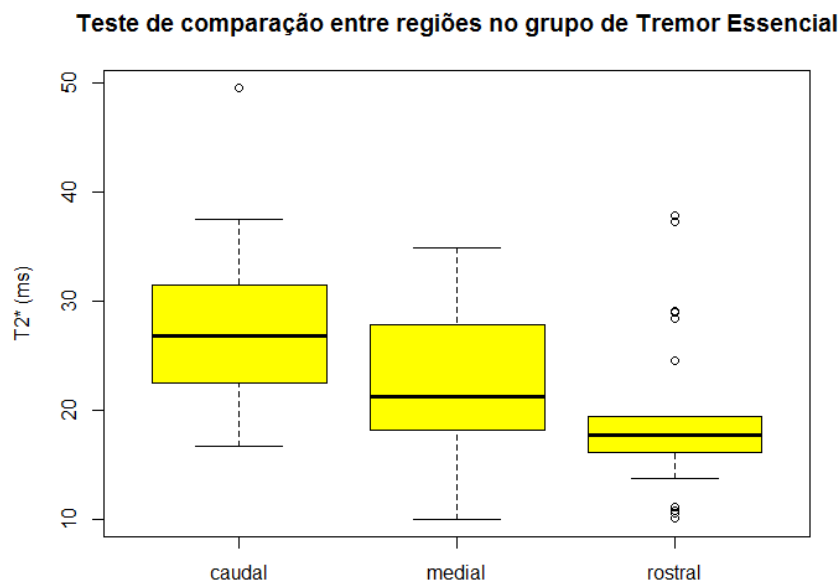


Gráfico 5.5 – Teste de comparação entre as três regiões da SN para o grupo “Tremor Essencial”.

Neste teste obteve-se apenas diferença estatisticamente significativa entre as regiões “caudal-rostral”, uma vez que como vem acontecendo nos outros grupos são as regiões onde as medianas são mais elevadas (região caudal) e menores (região rostral).

Por fim, é apresentado um quadro resumo como as medianas e o range de todos os grupos nas três regiões, “rostral” – SNr, “medial” – SNm, e “caudal” – SNC.

	SNr		SNm		SNc	
	Mediana	Range	Mediana	Range	Mediana	Range
Controlo	16.8	19.6	22.4	18.9	26.7	16.4
DP 2 a 5	16.4	25.7	15.8	34.0	22.0	33.6
DP de novo	18.7	20.6	23.2	28.7	28.5	47.8
Tremor Essencial	17.7	27.7	21.2	24.8	26.8	32.8

Tabela 5.8 – Resumo com os dados obtidos para os quatro grupos em estudos nas três regiões da SN, SNr, SNm e SNc.

5.2 Estudo de efeito terapêutico nos doentes de Parkinson de novo

Para o grupo de “DP de novo” a amostra é de 12 pacientes, sendo que por este tipo de aquisição nem sempre ter sido incluído no protocolo em estudo, só existem aquisições de 2 meses para 3 deles.

O objetivo é verificar se existe uma alteração do valor de T2* na SN, que indique se a medicação interfere com a concentração de ferro.

5.2.1. Teste de comparação de T2* na SN no Grupo “DP de novo” entre 1ª aquisição e 2 meses

O *p-value* obtido para este teste foi de 6.1×10^{-6} .

T2* (ms) na SN no Grupo “DP de novo” entre a 1ª aquisição e 2 meses					
	Mediana	Range	Comparação	<i>p-value</i>	Sig.
1ª	31.4	42.1	1ª-2meses	0.001	*
2 meses	16.1	12.5			

*-Diferença estatisticamente Significativa

Tabela 5.9 – Resultados estatísticos obtidos para a comparação entre a 1ª aquisição e a aquisição após 2 meses para o grupo “DP de novo”.

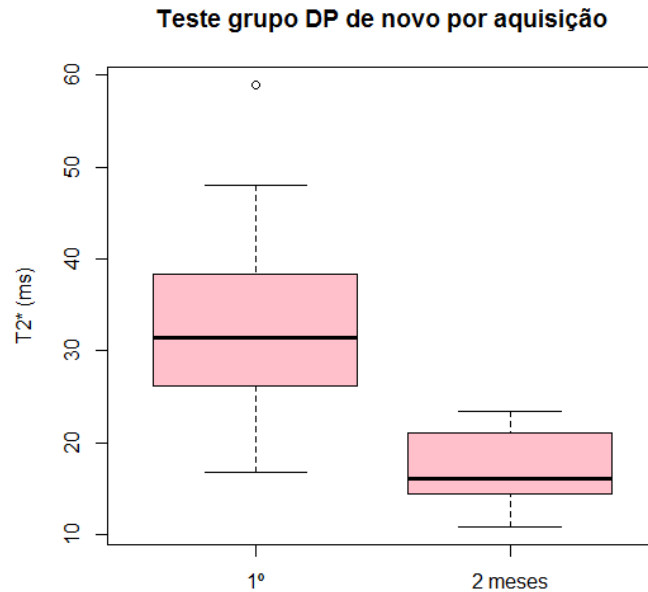


Gráfico 5.6 – Teste de comparação entre a 1ª aquisição e a aquisição após 2 meses para o grupo “DP de novo”.

Foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as duas aquisições para o grupo “DP de novo”, verificando-se uma maior mediana para a 1ª aquisição e menor para os 2 meses. Prevvia-se que a medicação conduzissem a uma redução da concentração de ferro, resultando num aumento do tempo de T2*, o que não é consistente com os resultados observados.

5.3 Estudo da evolução do valor de T2* nos grupos “Controlo”, “DP 2 a 5” e “DP de novo”

No caso deste estudo, houve alterações nos grupos “DP de novo” e “DP 2 a 5” por alguns pacientes terem saído do estudo, ou por não ter sido adquirida a imagem. Particularmente no grupo “DP 2 a 5” teve ser retirada do estudo um doente devido a artefactos de movimento nas imagens.

No caso do grupo “Controlo” o número de sujeitos da amostra foi alterado pelo facto de, por não serem esperadas alterações no conteúdo de ferro, e pela dificuldade de persuadir os sujeitos a fazerem novos exames, muitos terem feito apenas a aquisição de 6 meses ou 1 ano, embora haja casos em que foram feitas ambas.

O estudo tem como objetivo perceber se existem diferenças significativas na SN entre:

- Grupos de doentes e controlo;
- As regiões estudadas nos doentes e controlo.
- Entre a 1ª aquisição e as restantes para cada grupo.

5.3.1 Teste de comparação da média de T2* na SN:

Neste teste foi comparado o valor de T2* na SN por grupo sem particularizar às sub-regiões nem a nenhuma aquisição, ou seja comparadas o conjunto de todas as aquisições para todos os momentos adquiridos. O *p-value* geral do teste foi de 7.59×10^{-3} .

T2*(ms) na SN por Grupo					
	Mediana	Range	Comparação	<i>p-value</i>	Sig.
Controlo	24.0	33.4	Controlo-DP 2 a 5	7.8×10^{-3}	*
DP 2 a 5	20.5	65.7	Controlo-DP de novo	5.6×10^{-2}	
DP de novo	21.9	49.3	DP 2 a 5-DP de novo	1.000	

*-Diferença estatisticamente significativa

Tabela 5.10 – Resultados estatísticos obtidos para a comparação entre os três grupos na SN.

Como se verifica na tabela acima, existe uma redução da mediana do valor de T2* em relação aos controlos em todos os outros grupos, sendo a diferença estatisticamente significativa entre “Controlo-DP 2 a 5” com um *p-value* de 7.8×10^{-3} . Verifica-se também um *p-value* muito próximo do nível de significância para “Controlo-DP de novo”.

Teste de diferenças de T2* na SN englobando a 1ª aquisição, aquisição após 6 meses e após 1 ano

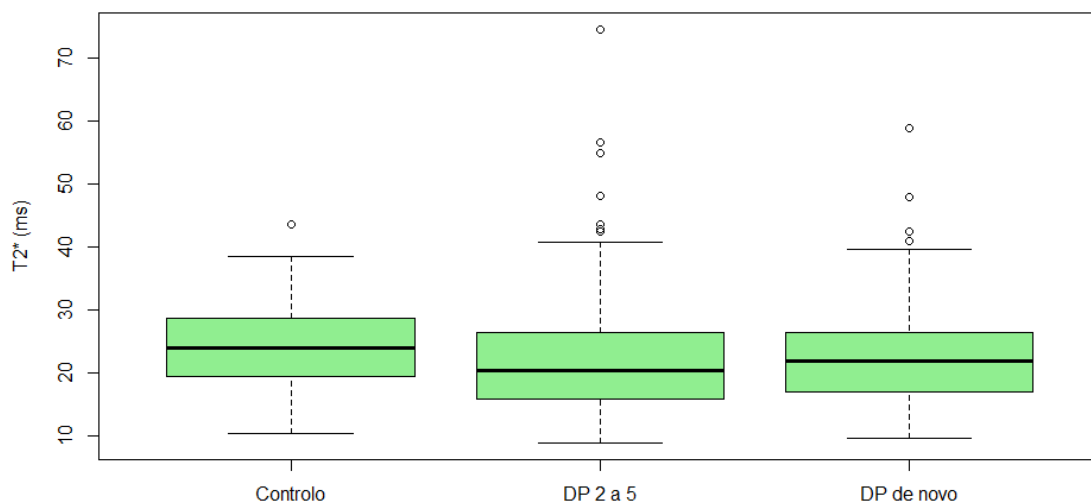


Gráfico 5.7 – Teste de comparação entre aquisições para os três grupos.

5.3.2 Teste de comparação da média de T2* no grupo “DP de novo” por aquisição:

Neste teste foi comparado o valor de T2* no grupo “DP de novo” por aquisição sem particularizar as sub-regiões da SN. O *p-value* geral do teste foi 3.03×10^{-3} .

T2*(ms) no grupo “DP de novo” por aquisição					
	Mediana	Range	Comparação	<i>p-value</i>	Sig.
1 ^a	23.1	49.3	1 ^a -1 ano	1.000	
2 meses	16.1	12.5	1 ^a -2 meses	1.4×10^{-3}	*
6 meses	21.6	27.4	1 ^a -6 meses	1.000	
1 ano	22.8	29.8	1 ano-2 meses	3.7×10^{-2}	*
			1 ano-6 meses	1.000	
			2 meses-6 meses	6.7×10^{-3}	*

*-Diferença estatisticamente significativa

Tabela 5.11 – Resultados estatísticos obtidos para a comparação entre aquisições para o grupo “DP de novo”.

No grupo “DP de novo” por aquisição encontra-se diferença estatisticamente significativa entre “1^a-2 meses” ocorre na região caudal, “1 ano-2 meses”, e “2 meses-6 meses” ocorre na região rostral. A maior mediana encontra-se na 1^a aquisição e menor na aquisição “2 meses”.

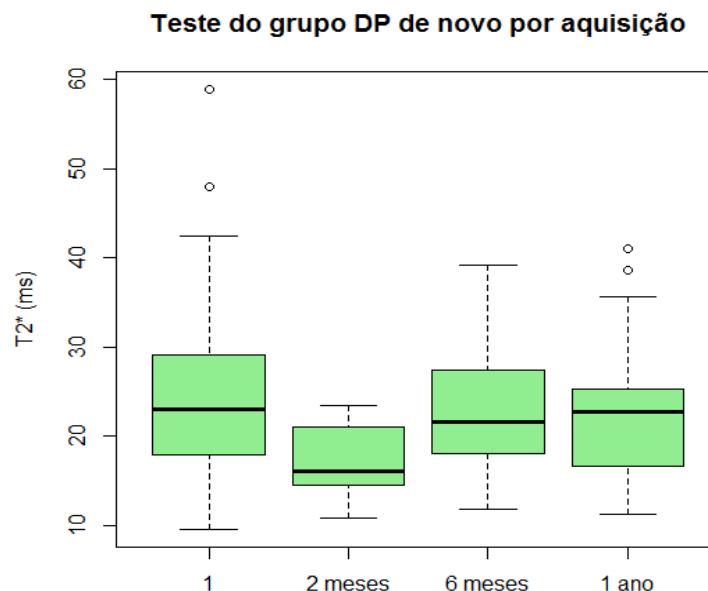


Gráfico 5.8 – Teste de comparação entre aquisições para o grupo “DP de novo”.

Testando cada região separadamente, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas regiões “rostral” (2 meses- 6 meses com um *p-value* de 2.1×10^{-2}) e “caudal” (1ª – 2 meses com um *p-value* de 2.2×10^{-2}), anexo 7.

5.3.3 Teste de comparação da média de T2* no grupo “DP 2 a 5” por aquisição:

Neste teste foi comparado o valor de T2* no grupo “DP 2 a 5” por aquisição sem particularizar as sub-regiões da SN. O *p-value* geral do teste foi 4.9×10^{-2} .

Para o grupo “DP 2 a 5” não se encontram diferença estatisticamente significativa entre momentos, embora entre as aquisições “1ª-6 meses” o *p-value* esteja muito próximo do nível de significância, como se mostra abaixo:

T2*(ms) no grupo “DP 2 a 5” por aquisição					
	Mediana	Range	Comparação	<i>p-value</i>	Sig.
1ª	18.6	34.8	1ª-1 ano	0.419	
6 meses	23.2	44.1	1ª-6 meses	0.050	
1 ano	20.7	64.6	1 ano-6 meses	1.000	

Tabela 5.12 – Resultados estatísticos obtidos para a comparação entre aquisições para o grupo “DP 2 a 5”.

5.3.4 Teste de comparação da média de T2* no grupo “Controlo” por aquisição

Neste teste foi comparado o valor de T2* no grupo “Controlo” por aquisição sem particularizar às sub-regiões. O *p-value* geral do teste foi 1.76×10^{-2} .

T2*(ms) no grupo “Controlo” por aquisição					
	Mediana	Range	Comparação	<i>p-value</i>	Sig.
1ª	22.0	23.7	1ª-1 ano	0.308	
6 meses	27.3	27.0	1ª-6 meses	1.5×10^{-2}	*
1 ano	23.7	29.7	1 ano-6 meses	0.703	

*-Diferença estatisticamente significativa

Tabela 5.13 – Resultados estatísticos obtidos para a comparação entre aquisições para o grupo “Controlo”.

Para o grupo “Controlo” encontrou-se diferença estatisticamente significativa entre a 1ª aquisição a aquisição após 6 meses. A mediana é maior para os 6 meses e menor para a 1ª aquisição.

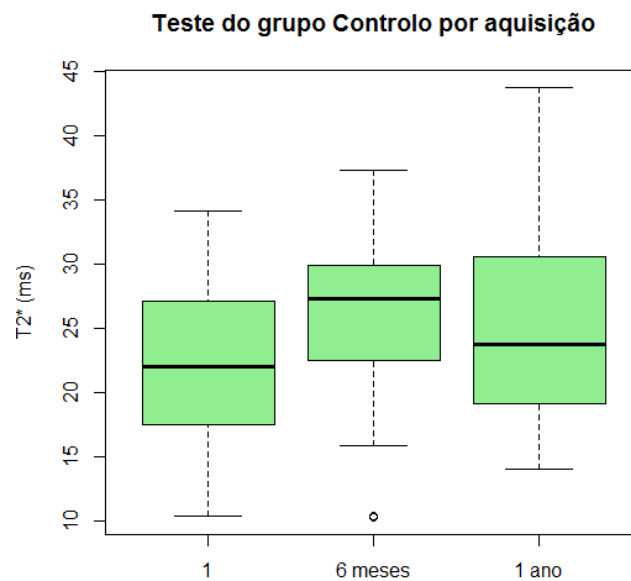


Gráfico 5.9 – Teste de comparação entre aquisições para o grupo “Controlo”.

5.3.5. Teste de comparação da média de T2* na aquisição “6 meses” por grupo

Neste teste foi comparado o valor de T2* considerando apenas a aquisição “6 meses” por grupo. O *p-value* geral do teste foi de 4.0×10^{-2} .

T2*(ms) na aquisição “6 meses” por grupo					
	Mediana	Range	Comparação	<i>p-value</i>	Sig.
Controlo	27.3	27.0	Controlo-DP 2 a 5	0.198	
DP 2 a 5	23.2	44.1	Controlo-DP de novo	0.040	*
DP de novo	21.6	27.4	DP 2 a 5-DP de novo	1.000	

*-Diferença estatisticamente significativa

Tabela 5.14 – Resultados estatísticos obtidos para a aquisição após 6 meses entre os grupos.

Regista-se diferença entre “Controlo e DP de novo” com redução da média de T2* no grupo “DP de novo”.

Para a aquisição “1 ano” não se registaram diferenças entre os grupos, anexo 7.

Por fim, um quadro resumo com a informação acerca dos valores de T2* obtidos para cada grupo, cada aquisição e região estudadas.

	1ª Aquisição			Aquisição "6 meses"			Aquisição "1 ano"		
	SNr	SNm	SNc	SNr	SNm	SNc	SNr	SNm	SNc
	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana
Controlo	16.8	22.4	26.7	25.8	25.0	29.2	18.6	24.9	28
DP 2 a 5	16.4	15.8	22.0	23.4	22.5	25.8	18.6	20.7	24.6
DP de novo	18.7	23.2	28.5	20.5	21.8	25.7	17.8	21.8	23.8

Tabela 5.15 - Resumo com os dados obtidos para os três momentos de aquisição nos grupos em estudo.

5.4 Estudo do valor de T2* no GP entre doentes de Parkinson de novo, tremor essencial e sujeitos saudáveis

Este estudo envolve a comparação entre os resultados obtidos no GP com três grupos, um grupo de doentes de novo ("DP de novo") com 12 pacientes, um grupo de doentes de tremor essencial ("Tremor Essencial") com 13 pacientes e um grupo de pacientes saudáveis ("Controlo") com 10 pacientes.

O estudo tem como objetivo perceber se existem diferenças significativas no GP entre:

- Grupo de doentes e controlo;
- As regiões estudadas nos doentes e controlo.

5.4.1 Teste de comparação da média de T2* no GP por grupo:

Foram comparados todos os grupos entre si, sem particularizar as sub- regiões do GP estudadas. O *p-value* para este teste é de 2.06×10^{-6} .

T2*(ms) no GP por grupo					
Controlo DP de novo Tremor Essencial	Mediana	Range	Comparação	<i>p-value</i>	Sig.
	22.5	52.7	Controlo-DP de novo	1.1×10^{-3}	*
	29.1	36.9	Controlo-Tremor Essencial	0.526	
	20.7	30.4	DP de novo-Tremor Essencial	0.000	*

*-Diferença estatisticamente significativa.

Tabela 5.16 – Resultados estatísticos obtidos no GP por grupo.

Conclui-se com este teste que foi encontrada diferença estatisticamente significativa apenas entre os grupos "Controlo-DP de novo" e "DP de novo-Tremor Essencial", seria de esperar por estudo anteriores que houvesse diferença estatisticamente significativa entre o grupo "Controlo" e o "Tremor Essencial", facto que não foi observado.

Em relação à dispersão dos resultados, existe uma maior gama de valores para o grupo de "Controlo" e menor no grupo "Tremor Essencial".

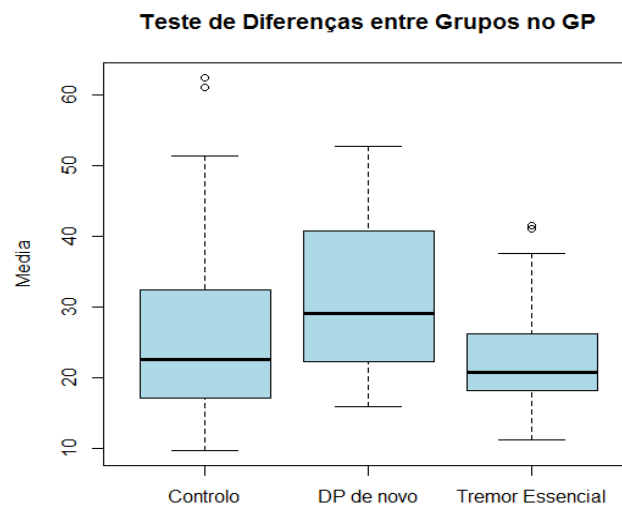


Gráfico 5.10 – Teste de comparação entre os grupos no GP.

Por fim, mostra-se um quadro resumo deste estudo, em que se apresentam as medianas e *range* para os três grupos e três regiões do GP em estudo.

	GP1		GP2		GP3	
	Mediana	Range	Mediana	Range	Mediana	Range
Controlo	30.0	41.7	21.3	49.3	21.6	50.1
DP de novo	36.1	36.4	24.3	32.1	25.3	34.3
Tremor Essencial	22.0	29.9	19.5	27.3	21.0	17.7

Tabela 5.17 - Resumo com os dados obtidos para as três regiões marcadas no GP para os três grupos em estudo.

5.5 Estudo do valor de T2* na família com DRPLA

Este estudo envolve uma família com DRPLA, tendo sido marcadas as ROI em seis regiões para medição do tempo de T2* e posterior comparação com o grupo “Controlo”. A marcação das ROI foi feita no núcleo caudado, globo pálido, núcleo dentado, núcleo lenticular, núcleo subtalâmico e núcleo rubro. A amostra para este estudo uma vez que se trata de uma família são apenas dois doentes de DRPLA: “DRPLA”, e dois sujeitos saudáveis escolhidos ao acaso do grupo de “Controlo”.

Os dados foram organizados por ID do paciente, grupo a que pertence, lado da medição do T2* (direito ou esquerdo), região de interesse da medição (núcleo caudado, globo pálido,

núcleo dentado, núcleo lenticular, núcleo subtalâmico e núcleo rubro) tendo sido registado o valor médio de T2* estimado em cada um destes casos. Este estudo tem como objetivo perceber se existem diferenças significativas entre:

- T2* estimado em regiões específicas para doentes e controlos.

Pelo motivo da amostra de doentes ser muito reduzida foram apenas construídas tabelas com a mediana e *range* de cada região entre doentes e controlo.

Deste modo, apresenta-se o quadro resumo com os valores de T2* obtidos para cada uma das ROI, nos dois grupos em estudo.

	Núcleo Caudado		GP		Núcleo Dentado	
	Mediana	Range	Mediana	Range	Mediana	Range
Controlo	40.8	14.0	14.0	6.9	18.7	18.7
DRPLA	38.1	28.9	21.0	12.3	13.6	4.5

	Núcleo Lenticular		Núcleo Rubro		Núcleo Subtalâmico	
	Mediana	Range	Mediana	Range	Mediana	Range
Controlo	24.6	14.4	19.0	4.7	13.5	15.9
DRPLA	32.9	11.9	12.4	6.6	14.5	8.4

Tabela 5.18 - Resumo com os dados obtidos para o estudo de doentes de DRPLA em todas as regiões estudadas.

Verifica-se que a mediana no grupo de “DRPLA” é superior à mediana do grupo de “Controlo” no GP, núcleo lenticular, e núcleo subtalâmico. Assim, existe uma grande variabilidade pois em três das seis estruturas estudadas a mediana no grupo de “DRPLA” é superior. O mesmo se verifica em relação ao *range* que é inferior em relação ao grupo de “Controlo” no núcleo dentado, núcleo rubro e núcleo subtalâmico.

6

Discussão dos Resultados

Neste capítulo serão discutidos os resultados tal como foi feito acima nos resultados obtidos, ou seja, por estudos. Assim, para cada estudo irão ser discutidos os resultados tendo em conta os estudos anteriores, em que supõe que o aparecimento de doenças neurodegenerativas coincide com uma diminuição do valor de T2*.

6.1 Comparação do valor de T2* na SN entre os grupos, “Controlo”, “DP 2 a 5”, “DP de novo” e “Tremor Essencial”.

Neste estudo os principais objetivos foram perceber se para os nossos dados existiam diferença estatisticamente significativa entre o grupo “Controlo” e os grupos “DP 2 a 5”, “DP de novo” e “Tremor Essencial”, pois este método poderá ser mais um potencial indicativo de doença neurodegenerativa. Esperava-se para, a DP, uma diminuição do valor de T2* em relação ao grupo de “Controlo”.

Nos teste realizados encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo “Controlo” e o grupo “DP 2 a 5” com um *p-value* de 0,02 (tabela 5.1). Mostrando assim que o grupo “DP 2 a 5” apresenta uma menor mediana do valor de T2* e assim uma maior concentração de ferro em relação ao grupo “Controlo” como também referido em estudos anteriores [32], em que a SN regista aumento da concentração de ferro em DP. Também se verificam diferenças “DP de novo-DP 2 a 5” nas regiões SNm e SNC, o que não era esperado [10,63]. Contrariamente ao que sugerem estudos anteriores [7], que no estado inicial da doença a região caudal poderá ser mais afetada e nos estados mais avançadas (embora o 2 a 5 anos após o diagnóstico possa não ser suficiente) será a região rostral, nos nossos resultados a região rostral

é sempre a mais afetada pela maior concentração de ferro.

No teste de sub-regiões verifica-se que todas as regiões entre si apresentam diferenças estatisticamente significativas, sendo a região “Rostral” onde se verifica a menor mediana do valor de T2* e assim uma maior concentração de ferro, seguida da região “Medial” e “Caudal”. O mesmo aconteceu para o trabalho anterior desenvolvido na mesma interface [10]. Por fim, testando cada região separadamente por grupo não foram encontradas diferença estatisticamente diferentes, ou seja não nos permite diferenciar indivíduos doentes de indivíduos saudáveis.

6.2 Estudo de efeito terapêutico nos doentes de Parkinson de novo

Neste teste procurou-se verificar se existe uma alteração do valor de T2* na SN, que indique que a medicação interfere com a concentração de ferro.

Foi encontrada diferença com um *p-value* de 0,001 entre a 1ª aquisição e a aquisição após 2 meses para o grupo “DP de novo”, onde ocorre diminuição da mediana do valor de T2* na aquisição 2 meses, o que indicaria que a concentração de ferro aumentou. Tal poderia sugerir que a terapia ainda não teria atuado, mas é mais provável que este resultado se deva principalmente à reduzida amostra para a aquisição “2 meses”.

6.3 Estudo da evolução de 1 ano do valor de T2* nos grupos “Controlo”, “DP 2 a 5” e “DP de novo”.

Pode ser considerado o teste mais importante em todo o estudo, uma vez que o objetivo é procurar relação entre a concentração de ferro e a duração da DP.

Foi encontrada uma diferença entre os grupos “Controlo-DP 2 a 5” no conjunto de todas as aquisições, registando-se um decréscimo da mediana do valor de T2* de 24 para 20,5 ms (tabela 5.10). Para a comparação “Controlo-DP de novo” registou-se um *p-value* de 0,056, ou seja, praticamente uma diferença estatisticamente significativa, em concordância com estudos anteriores [64,65]. Facto positivo, uma vez que no mesmo teste considerando apenas a primeira aquisição foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre todos os grupos. Assim, com um ano de evolução já se diferencia indivíduos doentes de indivíduos saudáveis, tanto para os grupos de doentes “DP de novo” como “DP 2 a 5”.

Considerando o estudo evolutivo por grupo, para o “DP de novo” não existe qualquer relação temporal na medição do valor de T2*, não existindo diferença estatisticamente significativa entre a 1ª aquisição (mediana de 23.1) e a aquisição após 1 ano (mediana de 22.8). No entanto, existe sempre redução do valor de T2* em relação à 1ª aquisição.

No grupo “DP 2 a 5”, também não existe qualquer relação temporal na medição dos valores de T2*, com medianas de 18.6 para a 1ª aquisição e 20.7 para a aquisição após 1 ano.

Pelo contrário para o grupo “Controlo”, registou-se uma diferença estatisticamente significativa entre a primeira aquisição e a aquisição após 6 meses, podendo a variabilidade na marcação das ROI estar na origem deste resultado inesperado.

6.4 Comparação do valor de T2* no GP entre doentes de Parkinson de novo, tremor essencial e sujeitos saudáveis

A única diferença registada foi entre os grupos sem ter em conta a três regiões do GP estudados, assim registou-se diferença entre os grupos “DP de novo-Tremor Essencial” e “Controlo-Tremor Essencial” no entanto não são concordantes com estudos anteriores onde registaram um aumento da concentração de ferro no GP em doentes de Parkinson em relação ao grupo de “Controlo” [25,41]. Uma explicação possível poderá ser a variabilidade na medição pois dificilmente a localização da ROI será a mesma. Por outro lado, a mediana maior, que deveria ser registada no grupo “Controlo” ocorreu para o grupo “DP de novo”, estando assim estes resultados em desacordo com o esperado. No entanto, verifica-se tal como em estudo de Novellino et al. [41] e Benarroch et al [25], um aumento da concentração de ferro nos doentes de ET relativamente ao grupo de controlo.

6.5 Estudo do valor de T2* na família com DRPLA

Deste estudo nada se pode concluir, uma vez que não foram feitos estudos estatísticos para se poder tirar resultados estatisticamente significativos. O mesmo acontece em relação à discussão das medianas e *range* obtidos, pois apresentam muita variabilidade. No entanto, os resultados obtidos para o grupo de “DRPLA” e “Controlo” parecem ser semelhantes.

Tal é contrário aos resultados encontrados em estudos anteriores [71] onde se verificou uma redução da medição T2* no GP nos doentes em relação aos controlos.

A principal justificação para os resultados apresentados é a reduzida dimensão da amostra. Por se tratar de uma doença genética relativamente rara, é muito difícil recrutar um maior número de doentes.



Conclusão

Recorrendo a imagens de IRM com ponderação em T2* foram feitas medições na SN em três regiões diferentes (SNr, SNm e SNc) nos grupos de doentes (DP de novo, DP 2 a 5) e o grupo de indivíduos saudáveis, “controlo”, sendo o principal objetivo da presente dissertação perceber se existia alguma relação entre a evolução da DP e concentração de ferro na SN. E também perceber se com recurso a medições de T2* se pode discriminar doentes de controlos.

Conclui-se que, em relação ao tema e objetivo principal da dissertação, com recurso a imagens de IRM e à interface desenvolvida não é possível confirmar esta relação entre a evolução da doença e a concentração de ferro, pois em nenhum dos grupos de doentes se registou aumento da concentração de ferro. Apenas foi possível com o conjunto de todas as aquisições temporais (1ª aquisição, 2 meses, 6 meses e 1 ano) diferenciar doentes e controlo, com um *p-value* de 0.007 entre “Controlo – DP 2 a 5”, e um *p-value* de 0.0056 entre “Controlo – DP de novo”. A mediana do valor de T2* registado para ambos os grupos de doentes foi inferior ao grupo de controlo, o que mostra que os doentes tem uma maior concentração de ferro na SN. Assim, pode-se concluir que a doença provoca um aumento de deposição de ferro no entanto esta estabiliza pois não se verifica aumento com a evolução temporal da doença.

Pelo contrário para o grupo “Controlo”, registou-se uma diferença estatisticamente significativa entre a primeira aquisição e a aquisição após 6 meses, podendo a variabilidade na marcação das ROI estar na origem deste resultado inesperado. Verifica-se, tal como em estudos anteriores [10] que a região “rostral” apresentar uma menor mediana do valor de T2* seguida da região “medial” e por fim a região “caudal”

Outro objetivo foi estudar o efeito da medicação anti-parkinsonica, sendo que se registou um aumento da concentração de ferro e não diminuição com a medicação.

Em relação ao estudo da família de DRPLA devido à dimensão da amostra não foi possível fazer testes estatísticos, apenas pela análise dos dados não se retiram conclusões

relevantes.

As principais limitações foi a reduzida dimensão da amostra para a doença de DRPLA, por outro lado, o método de ajuste também se mostra ser uma condicionante, uma vez este não ser o melhor [10], no entanto devido ao sistema operativo não houve outro recurso. Outro fator importante é a marcação manual das ROI's pois por exemplo no caso da marcação da SN, que é uma estrutura de pequenas dimensões, e a espessura do corte é de 3 mm, nem sempre a SN fica num só corte e assim provoca variações que não se consegue controlar, assim a marcação nem sempre foi feita no mesmo corte e pode não ter sido exatamente no sitio correto.

Assim, para trabalhos futuros sugere-se estudar a variabilidade das medições, aumentar o número de sujeitos de cada grupo e estudar um grupo de DP num estado mais avançado da doença, a fim de verificar se a concentração de ferro aumentou.

É também referir a comparação de abordagens como é o caso da marcação manual das ROI e marcação automática com auxílio da técnica de *Voxel Based Relaxometry* (VBR), técnica que permite comparar parâmetros de relaxometria nas diferentes estruturas do cérebro. Aumentar o número da amostra também seria uma mais-valia em qualquer um dos estudos, tanto na diferenciação entre doentes e saudáveis como em estudos evolutivos. Tal como foi referido acima, seria também desejável a sequência de aquisição com a redução da espessura do corte de modo a reduzir a variabilidade na marcação das ROI.

Referências bibliográficas

1. Zecca Luigi, Gallorini Mario, Schunemann Volker, et al., *Iron, neuromelanin and ferritin content in the substantia nigra of normal subjects at different ages: consequences for iron storage and neurodegenerative processes*, Journal of neurochemistry, 2001 76(6), 1766–73.
2. Carneiro A A O, Vilela R G, et al., *MRI Relaxometry: Methods and applications*, Brazilian Journal of Physics March 2006, vol.36, no. 1^a, pp 9-15.
3. Nestrasil, I., Michaeli, S., Liimatainen, T., Rydeen, C. E., Kotz, C. M., Nixon, J. P., Hanson, T., et al., *T1p and T2p IRM in the evaluation of Parkinson's disease*. Journal of neurology, 2010,257(6), 964–8.
4. Bartzokis George, Cummings L Jeffrey, Markham H Charles, et al., *MRI Evaluation of brain iron in earlier-and-latter-onset Parkinson's disease and normal subjects*, Magnetic Resonance Imaging, Vol.17, No 2, pp.213-222, 1999.
5. Haas Brian, Stewar H Tessandra, Zhang, Jing, *Premotor biomarkers for Parkinson's disease - a promising direction of research*. Translational neurodegeneration, 2012, 1(1), 11.doi:10.1186/2047-9158-1-11.
6. R. Elble, C. Comella, S. Fahn, M. Hallett, J. Jankovic, J. L. Juncos, P. Lewitt, K. Lyons, W. Ondo, R. Pahwa, K. Sethi, N. Stover, D. Tarsy, C. Testa, R. Tintner, R. Watts e T. Zesiewicz. "Reliability of a new scale for essential tremor". Em: Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society 27.12 (out. de 2012), pp. 1567–9.
7. Martin W, Wieler M, Gee M., *Midbrain iron content in early Parkinson disease: a potential biomarker of disease status*. Neurology 2008, 70:1411–7.
8. Nilsson C, Bloch K, et al., *Tracking the neurodegeneration of parkinsonian disorders – a pilot study*. Neuroradiology 2007; 49:111-119.
9. Ulla Miguel, Bonny Marie Jean, et al., *Is a R2* a New Biomarker for the Progression of Parkinson's disease? A Longitudinal Follow up*, Plos One, 2013, pp. 1-8.

10. Sara Ferreira, Relaxometria no estudo da doença de Parkinson, Tese de Mestrado, Universidade Nova de Lisboa, 2013.
11. V. Kuperan, *Magnetic Resonance Imaging – Physical Principles and Applications*, Academic Press, 2000.
12. Catherine Westbrook. *MRI at a Glance*, Wiley-Blackwell Science. Second edition. 2009.
13. Prasad V. Porttumarthi, *Magnetic Resonance Imaging Methods and Biologic Application*, Humana Press, New Jersey. 2006.
14. Sofic E, Riederer P, Heinsen H, et al., *Increased iron (III) and total iron content in post mortem substantia nigra of parkinsonian disease*, Journal of Neural Transmission, 1988, 74: 199-205.
15. Chavhan Govind B. , MD, DNB, Babyn Paul S, MD, *Principles, Techniques, and Applications of T2*- based MR Imaging and Its Special Applications*, RadioGraphics 2009; 29:1433–1449.
16. Chavhan Govind B. , MD, DNB, Babyn Paul S, MD, *Principles, Techniques, and Applications of T2*- based MR Imaging and Its Special Applications*, RadioGraphics 2009; 29:1433–1449.
17. Donald Mcrobbie, Elizabeth A. Moore, Martin J. Graves and Martin R. Prince, *IRM from Picture to Proton*, Cambridge University Press, 2004.
18. Cohen-Ada J., *What can we learn from T2* maps of the cortex?*, NeuroImage (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.01.023>.
19. Dauer William and Przedborski, *Parkinson's Disease: Mechanism and Models*, Neuron, 2003, Vol 39, 889-909.
20. Nakabayashi K I Tatiana, Chagas Marcos, et al., *Prevalência da depressão na doença de Parkinson*, Rev Psiquiatr. 2008;35(6):219-27.
21. Stoessl A, *Neuroimaging in the early diagnosis of neurodegenerative disease. Translational neurodegeneration* 2012, 1:5.2-6.
22. <http://www.parkinsoninfo.org>

23. <http://www.movimentdisorders.org/UserFiles/unified.pdf>
24. Fernandez, L.L., et al., *Iron and neurodegeneration*. Scientia Medica, 2007, pp.218-224.
25. Benarroch EE. Brain iron homeostasis and neurodegenerative disease. *Neurology* 2009;72:1436-1440.
26. Sian-Hulsmann Jeswinder, Madel Silvia, et al., *The relevance of iron in pathogenesis of Parkinson's disease*, *Journal of Neurochemistry* 118, 2011, pp.939-957.
27. Stoessl Jon A, Martin W. R. Wayne, et al., *Advances in imaging in Parkinson's Disease*, *Lancet Neurol* 2001; 10: 987-1001.
28. Ramos Patrícia, Santos Agostinho, et al., *Iron levels in human brain: a post-mortem study of anatomical region differences and age-related changes*, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2014, 28, pp: 13-17.
29. JM. Graham, MNJ Paley, et al., *Brain iron deposition in Parkinson's disease imaged using the PRIME magnetic resonance sequence*. *Brain*, 2000. 123(12): 2423-31.
30. Vaillancourt, D. E., Spraker, M. B., Prodoehl, J., Abraham, I., Corcos, D. M., Zhou, X. J., Comella, C. L., et al. (2009). *High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease*. *Neurology*, 72(16), 1378-84.
31. Langkammer Christian, Krebs Nikolaus, et al., *Quantitative MR Imaging of Brain Iron: A Postmortem Validation Study*, *Radiology*, 2010, 257:455-462.
32. Haacke E M, Cheng Norman, House Michael, et al., *Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging*. *Magnetic Resonance Imaging* (2005) ,23: 1-25.
33. Berg D, Gerlach M, Youdim M, Villablanca P, et al., *Brain iron pathways and their relevance to Parkinson's disease*. *J Neurochem* 2001, 79: 225-236.
34. Hare, D. J., Gerlach, M., & Riederer, P. (2012). *Considerations for measuring iron in post-mortem tissue of Parkinson's disease patients*. *Journal of neural transmission*, 2012, (Vienna, Austria : 1996), 119(12), 1515-21.

35. Fearnley Jm Fau - Lees, A.J. and A.J. Lees, *Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity*. Brain: A Jornal of Neurology (1991), 2283-301.
36. Obeso José A., Rodríguez Oroz Maria C., Rodríguez Manuel, et al., *The Basal Ganglia and Disorders of Movement: Pathophysiological Mechanism*, New Phisiol Sci. 17: 51-55, 2002.
37. <https://kin450-neurophysiology.wikispaces.com/Basal+Ganglia+II>
38. Shafari Sarvi, Nederveen Aart, Booij Jan, Rootselaar Anne-Fleur, *Neuroimaging essentials in essential tremor: a systematic review*, NeuroImage: Clinical (5),2014, 213-271.
39. Mark Hallett. *Tremor: Pathophysiology*. Parkinsonism and Related Disorders 20S1 (2014) S118-S122.
40. Wang Jian, Hoekstra Jake, et al., *Biomarkers of Parkinson's disease: current status and future perspectives*, Drug Discovery Today, February 2013, vol.18,no.3/4,155-162.
41. Novellino F, Cherubini A, Chiriaco C, Morelli M, Salsone M, Arabia G, et al. Brain iron deposition in essential tremor: a quantitative 3-Tesla magnetic resonance imaging study. Mov Disord 2013 Feb;28(2):196-200.
42. M. Sasaki, E. Shibata, K. Tohyama, et al., *Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease*, Neuroreport, 2006, 17, no. 1,1215-1218.
43. Sunami Y., Koide R., Arai N., Mizutani T., Oyanagi K., Radiologic and Neuropathologic Findings in Patients in a Family with Dentatorubral-Pallidolusian Atrphy. Am J Neuroradiol,2011, 32:109-14.
44. Yamada Mitsunori, Dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA), Neuropathology 2010, 30453-457.
45. Oikawa H, Sasaki M, Tamakawa Y, et al., *The substantia nigra in Parkinson disease: proton density-weighted spin-echo and fast short inversion time inversion-recovery MR findings*. AJNR Am J Neuroradiol. 2002; 23:1747-1756.
46. Brooks J David, Pavese Nicola. *Imaging biomarkers in Parkinson's disease*. Progress in neurobiology, 2011, 95(4), 614-28.

47. Ashburner J, Friston KJ. *Voxel-based morphometry – the method*. Neuroimage. 2000; 11:805-821.
48. Le Bihan D. *Looking into the functional architecture of the brain with diffusion IRM*. Nature Rev. 2003;4:469–480.
49. Helms G, Draganski B, Frackowiak R, et al., *Improved segmentation of deep brain grey matter structures using magnetization transfer (MT) parameter maps*, Neuroimage. 2009; 47:194–198.
50. Sasaki M, Shibata E, Tohyama K, et al., *Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease*. Neuroreport. 2006; 17:1215–1218.
51. O'Neill J, Schuff N, Marks WJ, Jr., Feiwell R, et al., *Quantitative 1H magnetic resonance spectroscopy and IRM of Parkinson's disease*. Movement Disorders. 2002; 17:917-927.
52. Lehericy Stéphane, Sharman A Michael, et al., *Magnetic Resonance Imaging of the Substantia Nigra in Parkinson's disease*, Movement Disorders, 2012, Vol. 27, pp.822-830.
53. Wang Jian, Hoekstra Jake, et al., *Biomarkers of Parkinson's disease: current status and future perspectives*, Drug Discovery Today, February 2013, vol.18,no.3/4,155-162.
54. Chavhan Govind, Babyn Paul, Thomas Beyoy, et al., *Principles, Techniques and Application of T2*-based MR Imaging and Its Special Application*, RadioGraphics, 2009, 29:1433-1449.
55. Bilgic Berkin, Pfefferbaum Adolf, et al., *IRM estimates of brain iron concentration in normal aging using quantitative susceptibility mapping*, NeuroImage 2012, 59, pp. 2625-2635.
56. Langkammer Christian, Schweser Ferdinand, et al., *Quantitative susceptibility mapping (QSM) as a means to measure brain iron? A post mortem validation study*, NeuroImage, 2012, pp. 1593-1599.
57. Xu Xiaojun, Wang Qidong, et al., *Age, gender, and hemispheric differences in iron deposition in the human brain: an in vivo IRM study*, NeuroImage, 2008, 40.
58. Zhang Jiuquan, Zhang Yanling, et al., *Characterizing iron deposition in Parkinson's disease using susceptibility-weighted imaging: An in vivo MR study*, BrainResearch 1330, 2010, pp. 124-130.

59. Kakeda Shingo, Korogi Yukunori, et al., *A novel tract imaging technique of the brainstem using phase difference enhanced imaging: normal anatomy and initial experience in multiple atrophy*, Eur Radiol, 2011, 21:2202-2210.

60. Kakeda Shingo, Korogi Yukunori, et al., *Parkinson's disease: diagnostic potencial of high-resolution phase difference enhanced MR imaging at 3T*, Euro Radiol, 2013, 23:1102-1111.

61. JM. Graham, MNJ Paley, et al., *Brain iron deposition in Parkinson's disease imaged using the PRIME magnetic resonance sequence*, Focus on Parkinson's disease, 2000, 123(12): 2423-31.

62. Langkammer C, et al. *Quantitative MR imaging of brain iron: a postmortem validation study*. Radiology (2010) 257: 455-462.

63. Baudrexel Simon, Nürnberger Lucas, Rüb Udo, et al., *Quantitative mapping of T1 and T2* discloses nigral and brainstem pathology in early Parkinson's disease*. NeuroImage, 2010, 51(2), 512-20.

64. Rossi Maija, Routtten Hanna, et al., *Clinical IRM for iron detection in Parkinson's disease*, Clinical Imaging 37 (2013), 631-636.

65. Guangwei Du, Lewis Mechelle, et al., *Serum Cholesterol and Nigrostriatal R2* Values in Parkinson's Disease*. PloS ONE 7(4):e35397, 2012. Doi:10.1371/journal.pone.0035397.

66. Wallis I Lauren, Paley N. J Martin, et al., *IRM assessment of basal ganglia iron deposition in Parkinson's disease*. Journal of magnetic resonance imaging 2008 :JIRM, 28(5), 1061-7.

67. Kosta Paraskevi, I. Argyropoulou Maria, et al., *IRM evaluation of basal ganglia size and iron content in patients with Parkinson's disease*, Journal of Neurology, 2006, 253:26-32.

68. Du Guangwei, M. Lewis Mechelle, et al., *Combined R2* and Diffusion Tensor Imaging Changes in the Substantia Nigra in Parkinson's disease*. Movement Disorders, 2011, Vol.26, No.9, 1627-1632.

69. Reimão Sofia, Lobo Patricia Pita, Neutel Dulce, Guedes Leonor Correia et al., *Substantia Nigra Neuromelanin-MR Imaging Differentiates Essential Tremor from Parkinson's disease*, Movement Disorders, 2015, Vol 30, No 7.

70. Novellino F, Cherubini A, Chiriac C, Morelli M, Salsone M, Arabia G, et al. Brain iron deposition in essential tremor: a quantitative 3-Tesla magnetic resonance imaging study. *Mov Disord* 2013 Feb;28(2):196–200.

71. Eiichiro Uyama et al. *Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA) : clinical, genetic, and neuroradiologic studies in a family*. *Journal of the Neurological Sciences* 130 (1995) 146-153.

72. Huges AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinic-pathological.

73. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998;13(suppl 3):2–23.

74. B. Weaver. *Nonparametric Tests*. 2002. Available at: <http://www.angelfire.com/wv/bwhomedir/notes/nonpar.pdf>.

75. Sidney Siegel. *Nonparametric Statistics*. *The American Statistician*, Vol. 11, No. 3 (Jun., 1957), pp. 13-19.

Anexos

Anexo 1: Dados obtidos para a 1ª IRM adquirida na SN

ID (DP de novo)	1ª IRM adquirida											
	Esquerdo						Direito					
	SNr	σ	SNm	σ	SNc	σ	SNr	σ	SNm	σ	SNc	σ
1	13,8	1,2	26,6	1,5	32	3	19,6	2,9	24,6	1,8	34,9	9,2
2	33,6	6,8	33,2	6,2	13,7	4,5	59	27,9	48,5	7,7	31,4	4,8
3	12,7	0,5	12,1	3,1	25,4	3,4	12,8	1,1	13,4	1,1	23,2	3
4*	17,1	1,1	18,9	0,6	29,3	5,6	15,6	1,2	17,2	1,1	19,6	0,9
5	13,1	1,6	9,6	1,5	16,9	4,8	19,4	2,9	20,9	2	22,6	2,6
6	16,8	1,4	29,5	4,6	42,4	2,3	21,9	0,6	34,7	1,8	39,7	4,8
7	15,9	1,6	10,4	1,3	11,1	2,6	27,8	3,2	19	1,5	27,7	2,6
8	17,8	3	24,7	1,6	34,6	1,7	13,4	1,7	23,8	1,1	32	3,6
9	19,3	1,8	23,2	1,4	26,5	4	12,7	2	22,9	4	30,9	6,5
10	19,8	1,2	21,9	1,5	24,8	1,7	23	3,1	21,1	1,5	24,4	1,2
11	22	2,4	26,3	1,2	48	8,5	26,2	2,6	36,5	2,5	58,9	6,4
12	18	1,7	29	2,3	27	5,1	33,3	4,1	38,3	3,5	35,2	2,2
Mediana	17,5		24,0		26,8		20,8		23,4		31,2	
	Mediana lado Esquerdo						Mediana lado Direito					
	24,0						23,4					

*- Ainda se visualiza núcleo rubro.

Tabela 8.1 - Dados obtidos para a 1ª IRM adquirida na SN para o grupo “DP de novo”.

ID (DP 2 a 5)	1ª IRM adquirida											
	Esquerdo						Direito					
	SNr	σ	SNm	σ	SNc	σ	SNr	σ	SNm	σ	SNc	σ
13*	13,5	2,3	21	3,3	21,1	0,8	13,2	1,8	14,6	2,9	20,9	2,6
14	15,9	4,5	12,5	2,5	10,1	3	12	1,7	15,1	2,5	29,8	9,4
15	14,1	3,6	10,7	2	16,1	1,5	18,3	3,6	12,8	1,4	20	2,1
16**	16,6	1,8	18,8	1,5	16,5	1,7	23,2	2,5	16,4	3,7	25,9	4
17	31,6	1,5	28,6	3	43,7	3,9	34,5	5,3	42,9	6	42,4	7,6
18	19,3	3,3	29,6	2,1	28,9	1,6	19	2,5	20,4	2,3	32,4	2,1
19*	13,4	1,2	17	2,1	22,9	1,5	16,2	3,3	15	2,6	19,3	2,4
20	29,5	1,1	35,2	3,7	29,2	2,7	29,7	1,1	31,1	1,8	34,7	2,8
21	11,6	3,3	8,9	1,5	23,9	6,6	19	5,2	14,9	1,9	16,8	2,4
22	10,7	2,5	14,8	1,5	13,7	1,3	9,7	0,9	13,1	1,1	12	1,6
Mediana	15,0		17,9		22,0		18,7		15,1		23,4	
	Mediana lado Esquerdo						Mediana lado Direito					
	17,9						18,7					

*- Ainda se visualiza núcleo rubro.

** - Ainda se visualiza núcleo rubro no corte selecionado pois, o corte abaixo não permitiu a mostrar o mapa de cores.

Tabela 8.2 - Dados obtidos para a 1ª IRM adquirida na SN para o grupo “DP 2 a 5”.

1ª IRM adquirida												
ID (Controlo)	Esquerdo						Direito					
	SNr	σ	SNm	σ	SNc	σ	SNr	σ	SNm	σ	SNc	σ
23	24,2	1,9	19,9	1,6	28,9	3,5	27,1	2,3	27,1	4,5	30,3	2,2
24	10,4	2,1	17,3	1,5	21,6	2,1	16,9	1	18,3	1	25,5	2,5
25	16,2	1,1	17,8	2,3	16,5	1,1	16,6	0,9	23,8	1,5	23,5	5,7
26	20,5	1,6	24,2	1,7	29,3	3	18	1,6	16,7	2	22,4	1,6
27*	13,2	2,2	20,5	1,6	25,4	2	13,3	1,1	21,6	0,5	27,5	2,6
28	19,9	2,2	33,9	2,7	32,9	4	21,4	3,1	25	1,4	31,8	1,2
29*	14,3	0,9	19,5	1,5	26,2	1,2	15,6	2,2	23,5	2,8	25,5	2,2
30	30	3,6	21,3	1,9	19,5	2,8	14,9	1,7	15,2	2	27,2	3
31	14,3	1,2	28	2,5	28,3	2,7	14,4	1,1	24,3	0,6	28,6	2,9
32*	17,6	2	34,1	2,3	31,5	8,7	20,5	1,9	23,2	1	22,5	2
Mediana	16,9		20,9		27,3		16,8		23,4		26,4	
Mediana lado Esquerdo						Mediana lado Direito						
20,9						23,4						

*- Ainda se visualiza núcleo rubro

Tabela 8.3 - Dados obtidos para a 1ª IRM adquirida na SN para o grupo “Controlo”.

1ª IRM adquirida												
ID (Tremor)	Esquerdo						Direito					
	SNr	σ	SNm	σ	SNc	σ	SNr	σ	SNm	σ	SNc	σ
33	18,5	2,4	29,3	3,6	31,4	22,9	17,6	2,7	25,2	1,2	29,1	2,4
34*	13,9	3,1	17,2	2,3	16,7	1,3	37,8	8,7	19	1	37	3,3
35	16,1	1,3	20,9	1,7	22,5	2	19,4	4,1	20,3	1	24	1,1
36*	17,3	1	27,3	1,1	31,8	5,7	16,6	1,2	22,6	1,6	28,7	5
37	19,4	2,9	30,9	2,8	30,2	3,9	18	3,3	34,8	2,3	49,5	4,8
38*	10,1	2,1	19,9	2,2	18,4	4,6	28,9	4,3	25,7	3,5	21,7	1
39	11,1	1,8	21,4	2,7	22,3	3,8	16,5	2,5	15,6	1,6	23,7	1,7
40	10,8	2,2	12,9	1,1	19,6	5,9	13,7	2,8	10	1,3	16,8	1,4
41	19,4	2,2	19,1	1,4	25,2	1,2	16,4	1,2	18,1	1,8	26,8	1,8
42	28,4	5,2	31,3	1,2	35,2	5,3	24,5	0,9	33,6	2,2	37,5	2,7
43	17,7	1,5	21	1,3	31,4	2,1	17,2	3,7	17,7	1,4	28,2	4,6
44	29,1	4	27,8	4,8	37,4	9,2	37,2	3,6	33,5	3,8	25	5,4
45*	10,5	0,6	23,4	1	25,5	3,7	18,7	2	14,7	1	26,8	1,5
Mediana	17,3		21,2		25,5		18,0		20,3		26,8	
Mediana lado Esquerdo						Mediana lado Direito						
21,2						20,3						

*- Ainda se visualiza núcleo rubro.

Tabela 8.4 - Dados obtidos para a 1ª IRM adquirida na SN para o grupo “Tremor Essencial”.

Anexo 2: Dados obtidos para a IRM adquirida após 2 meses na SN

ID (DP de novo)	IRM adquirida após 2 meses											
	Esquerdo						Direito					
	SNr	σ	SNm	σ	SNc	σ	SNr	σ	SNm	σ	SNc	σ
1	Não existe imagem											
2	Não existe imagem											
3	Não existe imagem											
4	Não existe imagem											
5	Não existe imagem											
6	14,5	4,5	14,5	0,8	16,5	1,1	17,3	3	14,2	1,1	22,9	1,7
7	Saiu do estudo											
8	Não existe imagem											
9	Não existe imagem											
10	Não existe imagem											
11	16,7	2	23,2	2	23,4	0,5	14,6	2,6	20	1,5	21,5	0,8
12	11,4	1,6	13,6	2,7	21,1	2,3	10,9	2,9	15	2,2	15,6	2,7
Mediana	14,5		14,5		21,1		14,6		15,0		21,5	
	Mediana lado Esquerdo						Mediana lado Direito					
	14,5						15,0					

Tabela 8.4 - Dados obtidos para a IRM adquirida após 2 meses na SN para o grupo “DP de novo”.

Anexo 3: Dados obtidos para a IRM adquirida após 6 meses na SN

IRM adquirida após 6 meses												
ID (DP de novo)	Esquerdo						Direito					
	SNr	σ	SNm	σ	SNc	σ	SNr	σ	SNm	σ	SNc	σ
1	22	3,1	26,4	0,5	24,6	1,2	15,6	3,2	22,7	3,2	29,7	3,4
2	Não existe imagem											
3	19,8	1,1	20,6	1,4	29,8	1,3	21,1	3,5	25,5	1,5	34,9	2
4	32,6	2,6	31,3	2	31,7	1,6	36,6	3,2	28,3	1,3	39,2	5,8
5	31,7	3,8	24,7	2,3	22,6	2	19,8	1,8	17,4	1,6	17,2	2,1
6	15,9	1,5	22,9	3,2	38,6	9,3	21,8	2,2	18,4	1,8	28,1	9,1
7	Saiu do estudo											
8	21,3	1,8	25,3	2,8	21,2	2,9	11,8	1,3	18,2	1,3	16,8	1,8
9	Não existe imagem											
10	18,1	2,9	18,9	4,9	13,8	3,2	18	3,7	12,9	1,9	14,3	2,5
11	Não existe imagem											
12	22	3	17,5	3	20,1	2,6	17,7	1,2	20,8	4	26,7	4,8
Mediana	21,7		23,8		23,6		18,9		19,6		27,4	
Mediana lado Esquerdo						Mediana lado Direito						
23,6						19,6						

Tabela 8.7 - Dados obtidos para a IRM adquirida após 6 meses na SN para o grupo “DP de novo”.

IRM adquirida após 6 meses												
ID (DP 2 a 5)	Esquerdo						Direito					
	SNr	σ	SNm	σ	SNc	σ	SNr	σ	SNm	σ	SNc	σ
13	14,3	1,6	21,7	2,8	19,3	2,1	11,4	3,3	21,4	1	25,2	1,6
14	Não existe imagem											
15	33,6	3,6	23,7	1,6	22,3	1,4	38,3	18,4	34,6	6,5	28,4	3,7
16	19	2,8	18,4	0,9	18,2	2,3	18,9	2,8	13,5	2,9	21,9	1,8
17	25,2	1,8	28,6	1,7	54,9	9,8	23,8	2,1	25,6	3,4	36,5	4,5
18	23	3,1	21,2	2,9	27,1	3,8	19,8	3,8	23,3	2	39,4	5
19	Excluído por possuir artefactos de movimento que impossibilitam a correcta medição do valor de T2*											
20	10,8	1,3	24,2	4,9	24,5	3,1	26,4	4,6	14,8	1,9	16	3,1
21	Não existe imagem											
22	Saiu do estudo											
Mediana	21,0		22,7		23,4		21,8		22,4		26,8	
Mediana lado Esquerdo						Mediana lado Direito						
22,7						22,4						

Tabela 8.8 - Dados obtidos para a IRM adquirida após 6 meses na SN para o grupo “DP 2 a 5”.

IRM adquirida após 6 meses												
ID (Controlo)	Esquerdo						Direito					
	SNr	σ	SNm	σ	SNc	σ	SNr	σ	SNm	σ	SNc	σ
23	Não existe imagem											
24	29,6	0,9	35,3	2,8	28,1	2	28,7	1,9	32,4	2,8	32,3	0,9
25	Não existe imagem											
26	27,1	1,1	25,5	1,2	28,4	1,7	28,4	1,3	26,5	1,8	22,5	2,9
27	24,5	3	28,4	2,7	31,4	7	27,5	6,2	37,3	2,4	29,9	2,6
28	Não existe imagem											
29	Não existe imagem											
30	10,3	2,2	23,1	2,9	22,5	3,8	20,1	4,9	20,3	0,8	30,3	3,7
31	20,8	1,3	23,9	1,5	31,2	1,7	20,4	2,6	24,1	1,4	27,7	3,4
32*	29,8	3,5	24,5	2	20,9	3,2	15,8	7,3	19,9	0,8	30,4	3,5
Mediana	25,8		25,0		28,3		24,0		25,3		30,1	
Mediana lado Esquerdo						Mediana lado Direito						
25,8						25,3						

Tabela 8.9 - Dados obtidos para a IRM adquirida após 6 meses na SN para o grupo “Controlo”.

Anexo 4: Dados obtidos para a IRM adquirida após 1 ano na SN

IRM adquirida após 1 ano												
ID (DP de novo)	Esquerdo						Direito					
	SNr	σ	SNm	σ	SNc	σ	SNr	σ	SNm	σ	SNc	σ
1	25,1	2,2	35,7	1,6	41	6,7	28,3	1,9	38,6	1,4	28,5	1,8
2	Não existe imagem											
3*	19,5	3,1	19,9	1,3	23,7	2,3	13,2	1,2	26,5	1,2	23,5	2,2
4	25,3	2,2	25,7	0,9	24	1,8	25,3	2	24	2,1	27,2	2
5	17	3,3	19,3	1,5	25	2,7	24,4	3,8	15,4	2,4	20,5	4,6
6	12,3	2,5	14,7	1,6	11,6	1,1	14,9	2,8	11,2	1,6	17,3	2
7	Saiu do estudo											
8	Eliminado por possuir artefactos de movimento											
9*	13,6	2,5	16,5	0,5	23,8	6,3	18,5	6	17,7	1,9	13,4	1,3
10	Saiu do estudo											
11*	16,8	2,4	25,5	1,1	24,1	3,1	16,1	1,5	23,7	0,9	22	2,5
12	24,5	1,9	28,5	2,2	34,7	2,7	14,7	2,7	17,9	2,5	18,8	4,5
Mediana	18,3		22,7		24,1		17,3		20,8		21,3	
Mediana lado Esquerdo						Mediana lado Direito						
22,7						20,8						

*- Ainda se visualiza núcleo rubro.

Tabela 8.10 - Dados obtidos para a IRM adquirida após 1 ano na SN para o grupo “DP de novo”.

IRM adquirida após 1 ano												
ID (DP 2 a 5)	Esquerdo						Direito					
	SNr	σ	SNm	σ	SNc	σ	SNr	σ	SNm	σ	SNc	σ
13	18,7	1,6	22,3	2,5	23,1	1,1	19,9	4,7	21,2	1,8	24,9	1,5
14	15,8	3,6	10	0,9	15,6	2,6	15,9	3,6	22,3	2,7	21	2,6
15	20,9	2,7	15,7	1,9	19	2,1	19	2,3	18,3	2,3	25,1	3,6
16	20,5	1,5	19,6	1,5	20,9	2,8	11,8	2,9	13,3	2	13,8	2,4
17	48,1	2	34,2	3,3	56,7	17,4	33,6	2,6	40,7	4,7	74,6	20,2
18	Excluído por possuir acentuados artefactos de movimento											
19	Não existe imagem											
20	16,6	2,6	18,4	2	24,2	1,4	18,4	3,4	23,8	2	28,5	1,9
21	18,1	4,2	23,6	3,6	27,1	1,6	17,8	1,8	20,2	1,7	30,1	2,1
22	Saiu do estudo											
Mediana	18,7		19,6		23,1		18,4		21,2		25,1	
Mediana lado Esquerdo						Mediana lado Direito						
19,6						21,2						

Tabela 8.11 - Dados obtidos para a IRM adquirida após 1 ano na SN para o grupo “DP 2 a 5”.

	IRM adquirida após 1 ano											
	Esquerdo						Direito					
ID (Controlo)	SNr	σ	SNm	σ	SNc	σ	SNr	σ	SNm	σ	SNc	σ
23	18	2,7	19,2	1,7	22,9	3,7	15,4	1,1	15,2	0,7	16	2,2
24	21,2	2,4	30	2,2	27,5	1,7	17	1,1	25	1,5	30,5	2,5
25*	33,2	7,5	20,6	2,8	16,2	5,2	17,7	2,6	31,1	1,7	26,7	1,4
26	21,2	2,6	30,7	5,7	32,1	6,5	16,4	2,2	26,9	4,2	24,5	1,4
27	Não existe imagem											
28*	14	1,7	24,9	1,4	21	2,6	19,1	3,3	22,1	2,8	37,1	2,2
29*	20,7	2,2	21,5	2,2	29	2,8	17,8	3,2	20,5	2,1	28,5	4,1
30*	34	8,6	24,8	3	37,3	4,3	43,7	7,1	38,5	2,2	35,2	7,1
31	Não existe imagem											
32	Não existe imagem											
Mediana	21,2		24,8		27,5		17,7		25,0		28,5	
	Mediana lado Esquerdo						Mediana lado Direito					
	24,8						25,0					

*- Ainda se visualiza núcleo rubro.

Tabela 8.12 - Dados obtidos para a IRM adquirida após 1 ano na SN para o grupo “Controlo”.

Anexo 5: Dados obtidos para a 1ª IRM adquirida no GP

	1ª IRM adquirida					
	Esquerdo			Direito		
ID Controlo	GP	GP	GP	GP	GP	GP
23	35,6	39,8	37,5	34,6	37,2	33
24	38,5	23	12,3	36,4	16,6	20,9
25	9,7	15,9	22,2	26,4	22,2	21,1
26	16,9	17,3	20	22,6	18	16,2
27	21,2	15	19,5	12,9	14,2	19,3
28	41,6	61	62,4	33,2	29,6	31,8
29	33,1	26	29,9	28,7	27,4	23,6
30	12,9	11,7	16	13,1	16,4	12,8
31	30,8	20,2	21,5	51,4	31,9	21,7
32	34,7	20,4	28,6	29,8	22,8	28,7
Mediana	32,0	20,3	21,9	29,3	22,5	21,4
	Mediana lado Esquerdo			Mediana lado Direito		
	21,9			22,5		

Tabela 8.13 - Dados obtidos para a 1ª IRM adquirida no GP para o grupo “Controlo”.

	1ª IRM adquirida					
	Esquerdo			Direito		
ID DP de novo	GP	GP	GP	GP	GP	GP
1	43,2	32,7	39,9	42	41,5	46,6
2	28,9	19,9	17,9	30,6	16,7	16,6
3	44,9	27,2	26,3	30	28,4	31
4	35,3	24,3	24,3	34,8	19,3	20,9
5	29,2	19,4	23	20,3	21,6	27,6
6*	36,8	22,2	22,4	29,7	15,8	23,9
7**	16,3	24,3	22,1	28,8	23,5	20,4
8	43,2	32,7	39,9	42	41,5	46,6
9	36,8	45	33,4	52,7	45,8	45,2
10*	44,8	20,8	24,2	39,2	24,1	20,8
11	41,6	47,9	50,9	37,2	47,9	34,4
12	21,2	16,2	22,4	33	28,9	28,1
Mediana	36,8	24,3	24,3	33,9	26,3	27,9
	Mediana lado Esquerdo			Mediana lado Direito		
	24,3			27,9		

*-Existe imagem complementar.

** - Marcados em cortes diferentes.

Tabela 8.14 - Dados obtidos para a 1ª IRM adquirida no GP para o grupo “DP de novo”.

Anexo 6: Dados obtidos para o estudo com doentes de DRPLA

	1ª IRM adquirida											
CONTROLO	Esquerdo						Direito					
ID	Nucleo Dent	Nucleo Rub	Nucleo Sub	GP	Caudado	Nucleo Lent	Nucleo Dent	Nucleo Rub	Nucleo Sub	GP	Caudado	Nucleo Lent
1	19,4	18,4	15,2	14,5	48,3	21	30,4	20	25,4	19,3	43,6	35,4
2	11,7	19,4	9,5	12,4	37,9	22,3	18	15,3	11,8	13,4	34,2	26,9
Mediana	15,6	18,9	12,4	13,5	43,1	21,7	24,2	17,7	18,6	16,4	38,9	31,2
	Mediana lado Esquerdo						Mediana lado Esquerdo					
	17,2						21,4					

Para o ID 1: o núcleo rubro e núcleo subtalâmico foram marcados no mesmo corte. Tal como o núcleo caudado e núcleo lenticular.

Para o ID 2: núcleo rubro e núcleo subtalâmico foram marcados no mesmo corte.

Tabela 8.15 - Dados obtidos para a 1ª IRM adquirida em todas as regiões estudadas para o estudo com doentes de DRPLA no grupo “Controlo”.

	1ª IRM adquirida											
DRPLA	Esquerdo						Direito					
ID	Nucleo Dent	Nucleo Rub	Nucleo Sub	GP	Caudado	Nucleo Lent	Nucleo Dent	Nucleo Rub	Nucleo Sub	GP	Caudado	Nucleo Lent
46	15,8	11,4	13,2	29,4	30,7	33,7	12,6	18	10,2	17,1	24,2	28,6
47	11,3	12,5	18,6	19,8	45,4	40,5	14,6	12,3	15,7	22,2	51,1	32
Mediana	13,55	11,95	15,9	24,6	38,05	37,1	13,6	15,15	12,95	19,65	37,65	30,3
	Mediana lado Esquerdo						Mediana lado Direito					
	20,25						17,4					

Para os ID 46 e 47 todas as ROI's foram marcadas em cortes diferentes.

Tabela 8.16 - Dados obtidos para a 1ª IRM adquirida em todas as regiões estudadas para o estudo com doentes de DRPLA no grupo “DRPLA”.

Anexo 7: Outros testes estatísticos realizados

Comparação do valor de T2* na SN entre os grupos, “Controlo”, “DP 2 a 5”, “DP de novo” e “Tremor Essencial”

T2*(ms) na SN por lado					
	Mediana	Range	Comparação	p-value	Sig.
Direito	22.5	49.2	Direito-Esquerdo	0.138112	
Esquerdo	20.5	39.1			

Teste de comparação de T2* na região “rostral” por Grupo

O p-value deste teste é de 0,4697445.

T2*(ms) na região “rostral” por Grupo					
	Mediana	Range	Comparação	p-value	Sig.
Controlo	16.8	19.6	Controlo-DP 2 a 5	1.000000	
DP 2 a 5	16.1	20.0	Controlo-DP de novo	1.000000	
DP de novo	18.7	20.6	Controlo-Tremor Essencial	1.000000	
Tremor Essencial	17.7	27.7	DP 2 a 5-DP de novo	0.827136	
			DP 2 a 5-Tremor Essencial	1.000000	
			DP de novo-Tremor Essencial	1.000000	

Teste de comparação de T2* no grupo “DP 2 a 5” por região

T2*(ms) na SN por Região para o grupo “DP 2 a 5”					
	Mediana	Range	Comparação	p-value	Sig.
Caudal	22.0	33.6	Caudal-Medial	0.156732	
Medial	15.8	34.0	Caudal-Rostral	0.075474	
Rostral	16.4	25.7	Medial-Rostral	1.000000	

Estudo de efeito terapêutico nos doentes de Parkinson de novo

O p-value obtido para este teste foi de 0,05208888.

T2*(ms) no grupo “DP de novo” para a aquisição após 2 meses por região					
	Mediana	Range	Comparação	p-value	Sig.
Caudal	21.3	7.8	Caudal-Medial	0.198342	
Medial	14.8	9.6	Caudal-Rostral	0.045840	*
Rostral	14.6	6.4	Medial-Rostral	1.000000	

Estudo da evolução do valor de T2* nos grupos “Controlo”, “DP 2 a 5” e “DP de novo”

T2*(ms) no grupo “DP de novo” na região “rostral” por aquisição					
	Mediana	Range	Comparação	p-value	Sig.
1 ^a	18.7	20.6	1 ^a -1 ano	1.000000	
2 meses	14.6	6.4	1 ^a -2 meses	0.153780	
6 meses	20.5	24.8	1 ^a -6 meses	1.000000	
1 ano	17.8	16.0	1 ano-2 meses	0.141636	
			1 ano-6 meses	1.000000	
			2 meses-6 meses	0.021324	*

*-Diferença estatisticamente significativa

O p-value geral do teste foi de 0,01787986.

T2*(ms) no grupo “DP de novo” na região “caudal” por aquisição					
	Mediana	Range	Comparação	p-value	Sig.
1 ^a	28.5	47.8	1 ^a -1 ano	0.152208	
2 meses	21.3	7.8	1 ^a -2 meses	0.021912	*
6 meses	25.7	25.4	1 ^a -6 meses	0.726528	
1 ano	23.8	29.4	1 ano-2 meses	1.000000	
			1 ano-6 meses	1.000000	
			2 meses-6 meses	0.436224	

*-Diferença estatisticamente significativa

O p-value geral do teste foi de 3,304x10⁻⁴.

T2*(ms) na SN por aquisição					
	Mediana	Range	Comparação	p-value	Sig.
1 ^a	21.5	50.0	1 ^a -1 ano	1.000000	
2 meses	16.1	12.5	1 ^a -2 meses	0.010668	*
6 meses	23.5	44.6	1 ^a -6 meses	0.091860	
1 ano	21.4	64.6	1 ano-2 meses	0.004284	*
			1 ano-6 meses	0.660720	
			2 meses-6 meses	0.000204	*

*-Diferença estatisticamente significativa

O p-value geral do teste foi de 0,1316589.

T2*(ms) na aquisição “1 ano” por grupo					
	Mediana	Range	Comparação	p-value	Sig.
Controlo	23.7	29.7	Controlo-DP 2 a 5	0.288162	
DP 2 a 5	20.7	64.6	Controlo-DP de novo	0.201612	
DP de novo	22.8	29.8	DP 2 a 5-DP de novo	1.000000	

*-Diferença estatisticamente significativa

O *p-value* geral do teste foi de 0,03813935.

T2*(ms) no grupo "DP de novo" na região "rostral" por aquisição					
	Mediana	Range	Comparação	<i>p-value</i>	Sig.
1 ^a	18.7	20.6	1 ^a -1 ano	1.000000	
2 meses	14.6	6.4	1 ^a -2 meses	0.153780	
6 meses	20.5	24.8	1 ^a -6 meses	1.000000	
1 ano	17.8	16.0	1 ano-2 meses	0.141636	
			1 ano-6 meses	1.000000	
			2 meses-6meses	0.021324	*

*-Diferença estatisticamente significativa

O *p-value* geral do teste foi de 0,01787986.

T2*(ma) no grupo "DP de novo" na região "caudal" por aquisição					
	Mediana	Range	Comparação	<i>p-value</i>	Sig.
1 ^a	28.5	47.8	1 ^a -1 ano	0.152208	
2 meses	21.3	7.8	1 ^a -2 meses	0.021912	*
6 meses	25.7	25.4	1 ^a -6 meses	0.726528	
1 ano	23.8	29.4	1 ano-2 meses	1.000000	
			1 ano-6 meses	1.000000	
			2 meses-6meses	0.436224	

*-Diferença estatisticamente significativa

O *p-value* geral do teste foi 0,04940106

T2*(ms) no grupo "DP 2 a 5" por aquisição					
	Mediana	Range	Comparação	<i>p-value</i>	Sig.
1 ^a	18.6	34.8	1 ^a -1 ano	0.419598	
6 meses	23.2	44.1	1 ^a -6 meses	0.050364	
1 ano	20.7	64.6	1 ano-6 meses	1.000000	

O *p-value* geral do teste foi de 0,1316589.

T2*(ms) na aquisição "1 ano" por grupo					
	Mediana	Range	Comparação	<i>p-value</i>	Sig.
Controlo	23.7	29.7	Controlo-DP 2 a 5	0.288162	
DP 2 a 5	20.7	64.6	Controlo-DP de novo	0.201612	
DP de novo	22.8	29.8	DP 2 a 5-DP de novo	1.000000	

*-Diferença estatisticamente significativa